

Die Rhesus-Erythroblastose - eine immunologisch ausgelöste Erkrankung der Fruchtanlage

Antikörpertiterverlauf, vorgeburtliche Diagnostik
und nachgeburtliche Beurteilung der Erkrankung

von

Karl Zahn

aus

Bechhofen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546212_0075

Aus dem Institut für Pathologie und pathologischer Anatomie
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. V. Becker)

Die Rhesus-Erythroblastose - eine immunologisch ausgelöste Erkrankung der Fruchtanlage

Antikörpertiterverlauf, vorgeburtliche Diagnostik
und nachgeburtliche Beurteilung der Erkrankung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Karl Zahn

aus

Bechhofen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung : 30.06.1980

VORBEMERKUNG

Frau Dr. Michaelis aus Mainz besorgte mir Unterlagen aus der Prospektiven Untersuchungsreihe Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung (durchgeführt von der DFG). Herr Dr. Hommel aus Erlangen beriet mich in statistischen Fragen. Frau Kelber, die die mikroskopischen Präparate zusammenstellte und die Listen anlegte, gab mir manchen Rat. Frl. Gisela Zahn tippte die Arbeit.

Herr Professor Becker vergab die Arbeit. Er zeigte viel Geduld, mir seine Vorstellungen zu erklären.

Meine Frau Hildegard und meine Tochter Maria verschafften mir genügend Zeit, in der ich mich den Problemen dieser Arbeit widmen konnte.

Ihnen allen danke ich für die Hilfe.

Bechhofen, im November 1979

Karl Zahn

Die Rhesus-Erythroblastose - eine immunologisch
ausgelöste Erkrankung der Fruchtanlage

Antikörpertiterverlauf, vorgeburtliche Diagnostik
und nachgeburtliche Beurteilung der Erkrankung

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	7
Material und Methode	8
Antikörpertiter	8
Anamnese	9
Kindliches Ergehen	9
Placenta	9
Vorgeburtliche Diagnostik und Therapie	10
Beurteilung der Erkrankung aus postnataler Sicht	10
Ergebnisse	11
Darstellung der Beispiele	11
Klasse 1. Anti-D-Titer während der Schwangerschaft unter 1:16	11
Klasse 2. Anti-D-Titer bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft nicht nachweisbar, später positiv ..	12
Klasse 3. Bei der ersten Bestimmung in der Schwanger- schaft positiver Anti-D-Titer unter 1:16, während der Schwangerschaft auf 1:32 oder darüber ansteigend	15
Klasse 4. Anti-D-Titer bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft 1:32 oder darüber	18
Beispiele mit nur wenigen Antikörpertiterbe- stimmungen in der Schwangerschaft	23
Antikörpertiterverläufe in der Schwangerschaft	28
Vorgeburtliche Diagnostik und Therapie	32
Antikörpertiter und Anamnese	32
Amniocentese und intrauterine Transfusion	35

Beurteilung der Erkrankung aus postnataler Sicht	37
Fetale Entwicklung und Schwangerschaftsdauer	37
Kindliches Ergehen und Schwangerschaftsdauer	42
Kindliches Ergehen und Placentagewicht	44
Kindliches Ergehen und Placentaoberfläche	47
Kindlicher Zustand, Ödembildung und Placentadicke	50
Kindliche Erkrankung - Placentamorphologie	55
Kindliche Ödembildung - Reifezustand der Placenta	55
Schädigung des roten Blutapparates -	
Reifestörung der Placenta	57
Diskussion	59
Mütterliche Antikörper	59
Antikörpertiter	59
Anstieg der Anti-D-Konzentration in der Rhesus-	
Schwangerschaft	60
Abfall der Anti-D-Konzentration in der Rhesus-	
Schwangerschaft	62
Sensibilisierung	63
Anti-D-Wirkung auf die Fruchtanlage	64
Mütterliches Anti-D und Schwere der Erkrankung	64
Der placentare Antikörperübergang	65
Die Antikörperanlagerung an die Erythrozyten	67
Intrauterine Transfusionen	68
Postnatale Beurteilung der Erkrankung	70
Fetale Entwicklung	70
Gewicht und geometrische Daten der Placenta	71
Placentamorphologie	73
Anhang	75
Anhang 1. Anwendung des Wilcoxon'schen Rangtests	
zum Prüfen, ob die Titerstufenänderungen zwischen	
zwei aufeinanderfolgenden Anti-D-Bestimmungen den	
Mittelwert Null besitzen	75
Anhang 2. Vergleich frischer und fixierter Placenta-	
gewichte bei Rhesus-Inkompatibilität	78
Anhang 3. Zusammenstellungen aus der Literatur	80
Zusammenfassung	82
Literaturverzeichnis	83

EINLEITUNG

Der Morbus haemolyticus neonatorum ist eine Erkrankung des Neugeborenen infolge vermehrten Erythrozytenzerfalls. Anämie, Ikterus und Hepatomegalie sind führende Symptome. Wiener (1944) führte die Bezeichnung "haemolytic disease of the newborn" ein. Die Schädigung der Frucht beginnt jedoch schon in der Fetalzeit. Deshalb erscheint der von Rautmann (1912) geprägte Begriff "Erythroblastosis fetalis" angebracht. Dieser Ausdruck weist auch auf das Auftreten unreifer Erythrozytenvorstufen im Blut des erkrankten Kindes hin.

Beim Hydrops congenitus verläuft die Krankheit in ihrer schwersten Form mit allgemeinen Ödemen in der Placenta, dem Unterhautbindegewebe und Ergüssen in den serösen Höhlen. Der Tod tritt meist vorzeitig intrauterin oder unmittelbar nach der Geburt ein.

Mütterliche Antikörper vom Typ IgG gegen fetale Erythrozyten passieren die Placenta und lösen die fetale Erythroblastose aus. Am stärksten ausgeprägt ist die Schädigung bei Antikörpern des Rhesus-Systems, das Landsteiner und Wiener (1940) entdeckten. Der Faktor D der Nomenklatur von Fischer und Race verursacht in etwa 98 Prozent der Fälle die Rhesus-Erythroblastose (Schellong, Sandmann, Fischer und Poschmann, 1976).

Soweit nicht anders vermerkt, handelt es sich im folgenden um Rhesus-Erythroblastosen, die durch Anti-D-Antikörper ausgelöst sind. Anhand von Beispielen werden Titerverlauf während der Schwangerschaft, vorgeburtliche Diagnostik und postpartale Beurteilung der Erkrankung aufgezeigt.

MATERIAL UND METHODE

Ausgangspunkt dieser Untersuchung bilden 200 Schwangerschaften, bei denen klinisch der Verdacht auf eine Rhesus-Erythroblastose bestand. Die Placenten sind am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg gesammelt. Sie stammen aus der Zeit zwischen 1962 und 1979. Histologische Präparate sind meist an mehreren Stellen entnommen, nach Masson-Goldner, Hämatoxylin-Eosin und Elastika-van Gieson gefärbt. Der klinische Begleitbogen enthält häufig nur unvollständige Angaben über Anamnese, Schwangerschaftsverlauf und Geburt. In 40 Fällen fand ich Daten über Antikörpertiterverlauf, Amniocentesen und intrauterine Transfusionen im geburtshilflichen Archiv der Universitätsfrauenklinik Erlangen. Angaben zu weiteren 30 Placenten, die aus der Prospektiven Untersuchungsreihe Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung (durchgeführt von der DFG) stammen, sandte mir freundlicherweise Frau Dr. Michaelis aus Mainz. Die Placenten aus der Prospektiven Untersuchungsreihe Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung tragen eine PJ-Nummer, Placenten, die zur Befunderhebung am Pathologischen Institut eingingen, eine BN-Nummer. Placenten mit einer GP-Nummer stammen aus einem Programm zur Erforschung der EPH-Gestose.

Antikörpertiter

Die Fälle, bei denen der Antikörpertiter regelmäßig ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel bestimmt wurde und die letzte vorgeburtliche Messung nicht weiter als vier Wochen vom Entbindungstermin entfernt lag, werden nach einem klinischen Schema von Fischer und Poschmann (1976) in mehrere Klassen eingeteilt. Die Titeränderungen während der Schwangerschaft werden dargestellt.

Klasse 1. Anti-D-Titer während der Schwangerschaft unter 1:16, erste Bestimmung schon positiv

Klasse 2. Anti-D bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft nicht nachweisbar, später positiv

Klasse 3. Bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft positiver Anti-D-Titer unter 1:16, während der Schwangerschaft auf 1:32 und darüber ansteigend

Klasse 4. Anti-D-Titer bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft schon 1:32 oder darüber

Anamnese

Von einer belastenden Anamnese wird nach Fischer und Poschmann (1976) gesprochen, wenn bei der Mutter Fehltransfusionen aus dem Rhesus-System bekannt sind oder ein vorangehendes Kind die Zeichen einer Rhesus-Erythroblastose aufwies.

Kindliches Ergehen

Die Einteilung des kindlichen Ergehens erfolgt danach, ob es sich um totgeborene, postpartal in den ersten 14 Lebenstagen verstorbene oder um Kinder, die die Neugeborenenzeit überlebten, handelt. Der Zustand des roten Blutapparats wird nach Hb-Gehalt, Zahl der benötigten Austauschtransfusionen und Auftreten von Erythroblasten beurteilt.

Placenta

Die Placenta erfährt während der Fetalperiode eine innere Ausgestaltung, die der Vermehrung der Austauschflächen und der Verringerung der Austauschstrecken dient (Becker, 1977). Die geburtsnotwendige Placenta besitzt vier Reifezeichen (Becker, 1963):

- I. praepartale Zottenverkleinerung
- II. Umwandlung der Zottenkapillaren in Sinusoide unter Verdrängung des Zottenstromas
- III. Kernverschiebung und Brückenbildung des Syncytiotrophoblasten
- IV. Verengerung der Stammzottengefäße

Die Rhesusplacenta ist im typischen Fall mangelhaft ausgereift, sie weist das Merkmalsmuster I-II-III(+)IV+ auf (Becker und Bleyl, 1961). Die Placenten werden geordnet in Diffusionsplacenten, bei denen die Ernährung noch über lange Diffusionsstrecken erfolgt, Übergangsformen und in reife Placenten, die die Kriterien I bis IV erfüllen. Beim reifen Organ ist der Austauschweg durch die Verdrängung des Zottenstromas klein, die Austauschfläche pro Volumeneinheit wegen der Bildung von Sinusoiden groß.

Vorgeburtliche Diagnostik und Therapie

Das Material wird daraufhin durchgesehen, ob sich aus diagnostischen Parametern (Anamnese, Titerverlauf in der Schwangerschaft, Amniocentesen) oder therapeutischen Maßnahmen (intrauterine Transfusionen, vorzeitige Entbindung) Schlüsse auf das kindliche Ergehen und die Placentamorphologie ziehen lassen.

Beurteilung der Erkrankung aus postnataler Sicht

Fetale Größenentwicklung und kindliches Ergehen werden in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer dargestellt. Es wird untersucht, wie bedeutsam Placentagewicht, Oberfläche und Dicke für das kindliche Ergehen sind. Zusammenhänge zwischen kindlicher Erkrankung und Placentamorphologie werden betrachtet.

ERGEBNISSE

Darstellung der Beispiele

Klasse 1. Anti-D-Titer während der Schwangerschaft unter 1:16

1a (PJ 10191)



Anamnese: vorangehende zwei Kinder waren hydropisch und verstarben postpartal
Mutter ist 41 Jahre alt

Placenta: 520 g frisch
I+II+III+IV+
viele jugendliche Zotten,
keine Erythroblasten
nicht hydropisch
reife Placenta

Kind: Appar 9
direkter Coombstest +
48 cm, 2800g
eine Austauschtransfusion
mit 3 Jahren unauffällig

1b (PJ 6278)



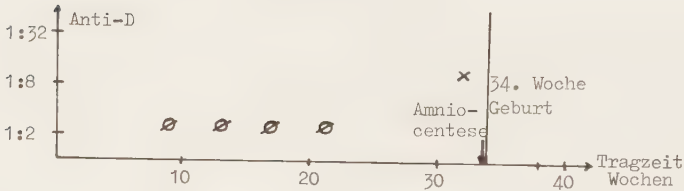
Anamnese: eine vorangehende Geburt

Placenta: 460 g fixiert
I+II-III+IV+
nicht hydropisch
keine Erythroblasten
Übergangsplacenta

Kind: Appar 10/10
direkter Coombstest stark positiv
eine Austauschtransfusion
mit 3 Jahren unauffällig

Klasse 2. Anti-D bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft
nicht nachweisbar, später positiv

2a (PJ 2315)

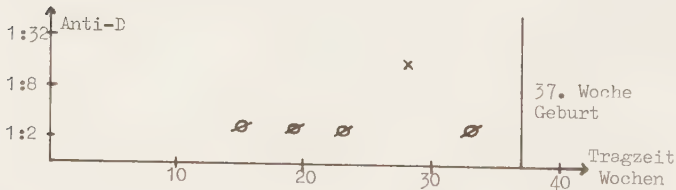


Anamnese: vorangehendes Kind
nach Austauschtransfusion
verstorben

Placenta: hydropisch
I(+)/II-III+IV+
Erythroblasten +
Übergangsplacenta

Kind: Apgar 10/10
direkter Coombstest +
48 cm, 2600 g
zwei Austauschtransfusionen
mit drei Jahren unauffällig

2b (PJ 4222)



Anamnese: vier vorangehende
Kinder, gesund

Placenta: 443 g fixiert
I+II-III+IV+
Erythroblasten +
Übergangsplacenta

Kind: Apgar 10/10
direkter Coombstest +
Hb = 17,0 g% postpartal
mit drei Jahren unauffällig

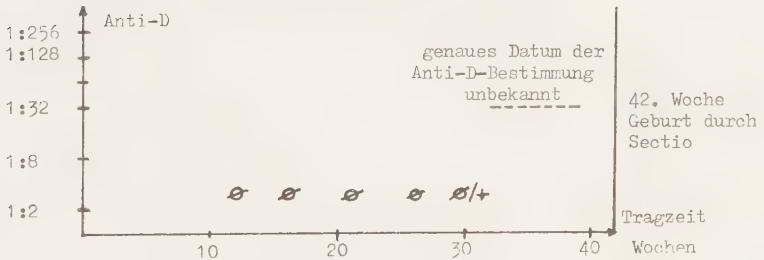
2c (BN 2994)



Anamnese: zwei Lebendgeborene
 Placenta: 780 g
 Einmischung ödematöser Zotten
 I+II+III+IV+
 keine Erythroblasten
 reife Placenta

Kind: direkter Coombstest +
 Phototherapie
 lebt

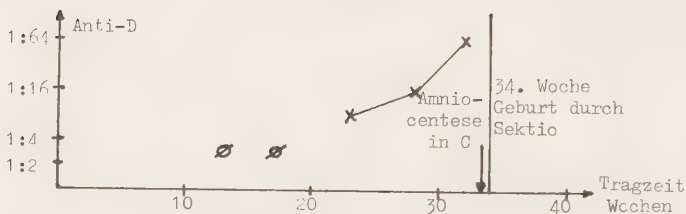
2d (PJ 5173)



Anamnese: ein lebendes Kind
 Placenta: 505 g fixiert
 I+II-III+IV+
 Erythroblasten +
 Übergangsplacenta

Kind: Apgar 10
 direkter Coombstest +
 Hb = 15 g% postpartal
 eine Austauschtransfusion
 mit drei Jahren unauffällig

2e (PJ 9154)



Anamnese: ein gesundes vorangehendes Kind

Placenta: 650 g fixiert

I-II-III(-)IV(-)

stark hydropisch

Diffusionsplacenta

Kind: Apgar 2/5

Aszites

stark hydropisch

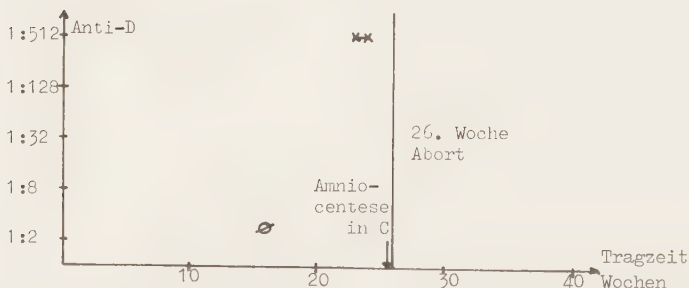
Hb = 14,5 g% postpartal

vier Austauschtransfusionen

sieben Tage postpartal an einer

Aspirationspneumonie verstorben

2f (PJ 7909)



Anamnese: vorangehendes Kind
starb postpartal an Herz-
und Gefäßmißbildungen,
Rh-Schaden

Placenta: 1530 g frisch

820 g fixiert

hydropisch

I-II-III-IV-

Erythroblasten +

Diffusionsplacenta

Kind: Totgeburt

33 cm, 980 g

Klasse 3. Bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft positiver Anti-D-Titer unter 1:16, während der Schwangerschaft auf 1:32 und darüber ansteigend

3a (PJ 4753)

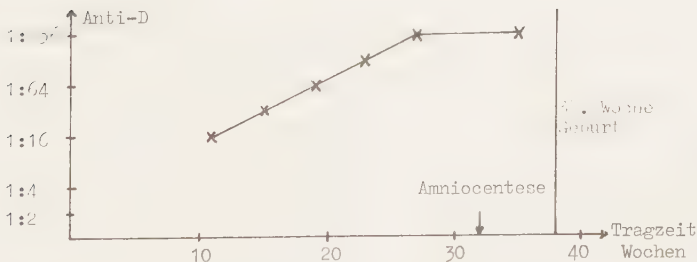


Anamnese: vorangehendes Kind erhielt Austauschtransfusionen wegen Rhesus-Erythroblastose

Kind: Apgar 8/9
direkter Coombstest +
mit drei Jahren unauffällig

Placenta: 445 g fixiert
I-II-III-IV-
in wenigen Zotten verdrängen
Sinusoide das Bindegewebe
keine Erythroblasten
Übergangsplacenta

3b (PJ 10739)

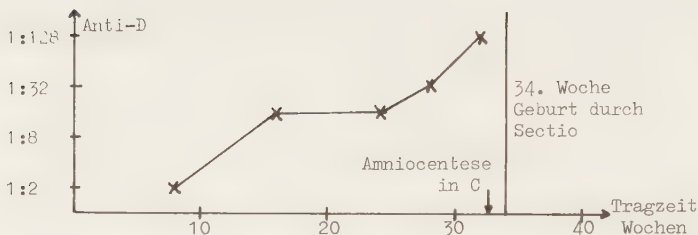


Anamnese: zwei lebende Kinder

Kind: Apgar 10/10
Austauschtransfusionen
mit 42 Monaten unauffällig

Placenta: 430 g fixiert
I-II+III+IV-
nicht hydropisch
keine Erythroblasten
Übergangsplacenta

3c (PJ 5038)

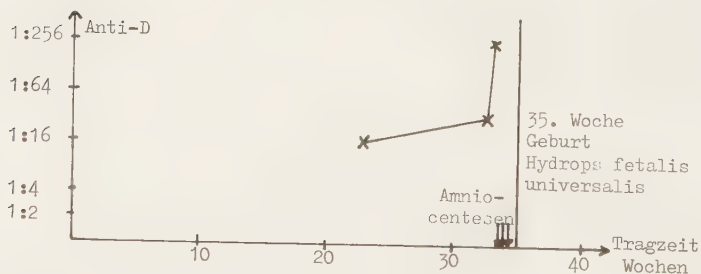


Anamnese: vorangehendes Kind war Rh-Totgeburt

Placenta: 1350 g frisch
590 g fixiert
Infarkte
hydropisch
I-II-III-IV-
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Kind: Weichteilödeme
Hepatosplenomegalie
Hb = 3,9 g% postpartal
zwei Austauschtransfusionen
lebte elf Stunden

3d (BN 3484)

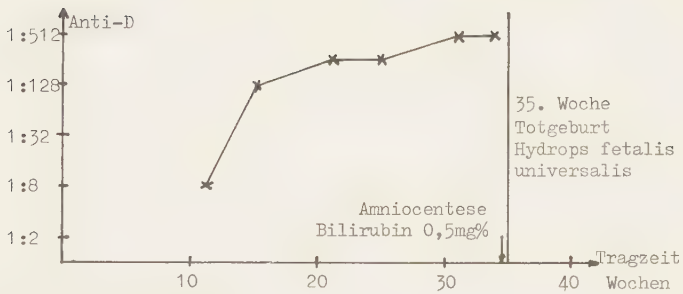


Anamnese: drei lebende Kinder

Placenta: 780 g frisch
hydropisch
I-II-III-IV+
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Kind: Apgar 1/2/3
Aszites
Hydrops fetalis universalis
Hb < 10 g%
lebte einen Tag

3e (PJ 3957)



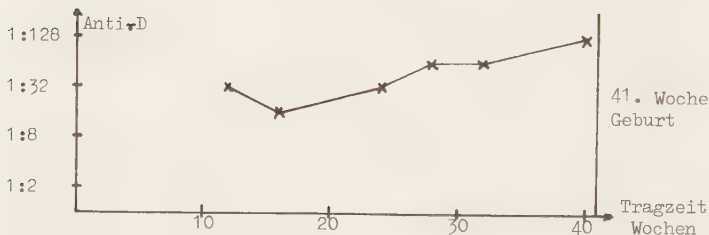
Anamnese: vorangehendes Kind
fünf Stunden nach der Geburt
verstorben

Placenta: 627 g fixiert
hydropisch
I-II-III-IV-
Reifungsarrest
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Kind: etwa 48 Stunden vor der Ge-
burt verstorben
Hydrops fetalis universalis
47 cm, 2720 g

Klasse 4. Anti-D-Titer bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft 1:32 oder darüber

4a (PJ 10511)

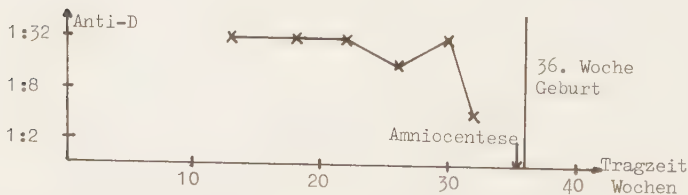


Anamnese: vorangehendes Kind erhielt Austauschtransfusionen wegen Rhesus-Erythroblastose

Kind: Apgar 10/10
direkter Coombstest ++++
Hb = 16,2 g% postpartal
mit 43 Monaten unauffällig

Placenta: 450 g fixiert
I+II+III+IV+
Erythroblasten +
reife Placenta

4b (PJ 3096)

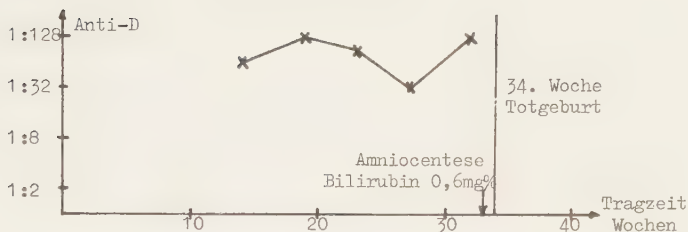


Anamnese: vorangehendes Kind erhielt Austauschtransfusionen wegen Rhesus-Erythroblastose

Kind: Apgar 9/10
direkter Coombstest +
drei Austauschtransfusionen
wegen Wohnungswechsel keine Nachuntersuchung

Placenta: 429 g fixiert
I-II-III-IV-
Reifungsarrest
keine Erythroblasten
Diffusionsplacenta

4c (PJ 4056)

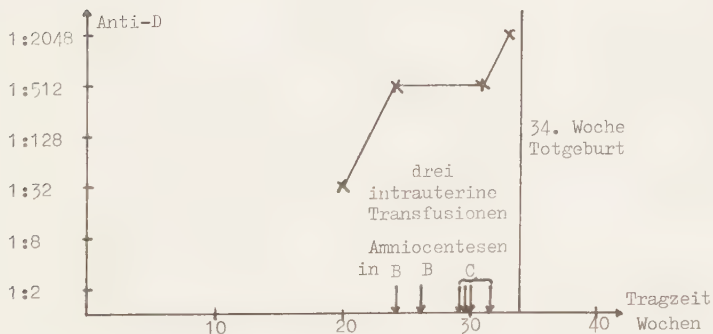


Anamnese: vorangehendes Kind erhielt Austauschtransfusionen wegen Rhesus-Erythroblastose

Kind: Totgeburt
34 cm, 850 g
Mazerationen 3. Grades

Placenta: 159 g fixiert
I-II-III-IV+
Reifungsarrest
keine Erythroblasten
Diffusionsplacenta

4d (BN 3332)

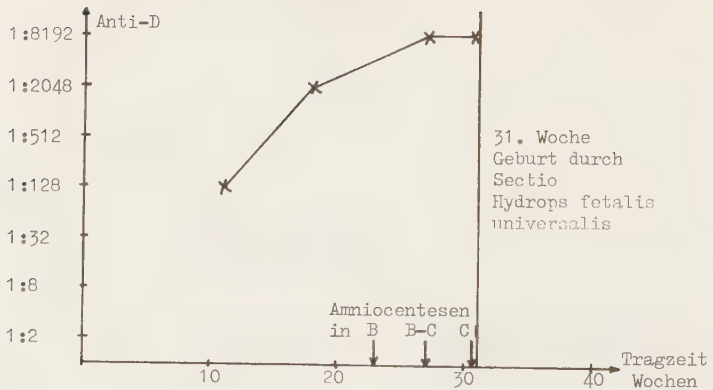


Anamnese: Fehltransfusion nach einem Unfall

Kind: Aszites
Splenomegalie
schlaaffe Dilatation des anämischen Myokards
Totgeburt

Placenta: I-II-Kapillaren gelegentlich in Sinusoide umgewandelt
Zottenödem
Erythroblasten + Übergangsplacenta

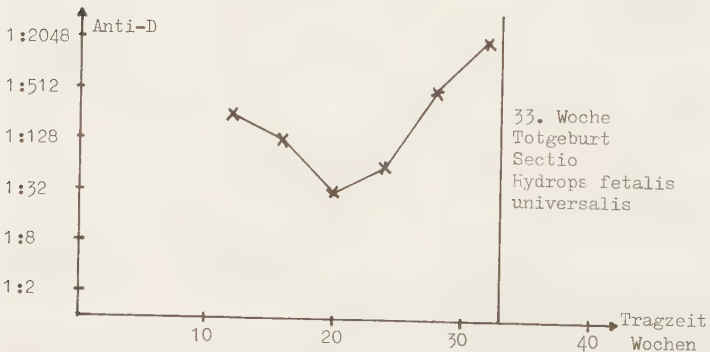
4e (BN 3961)



Anamnese: ein lebendes Kind
 Placenta: 930 g
 fleischig, I-II-
 stromareiche Zotten mit
 wenig Ödem
 Erythroblasten +
 Diffusionsplacenta

Kind: Apgar 4/2/3
 Hydrops fetalis universalis
 Hb = 2,5 g% postpartal
 zentraler Venendruck = 40 cm
 lebte 14 Stunden
 Sektion ergab Tentoriumriß

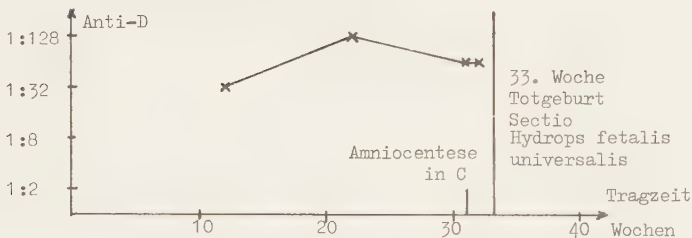
4f (PJ 4821)



Anamnese: vorangehendes Kind
 an Rhesus-Erythroblastose
 verstorben
 Placenta: 1000 g frisch
 770 g fixiert
 I-II-III-IV-
 Sinusoide verdrängen in eini-
 gen Zotten das Bindegewebe
 Erythroblasten +
 Diffusionsplacenta

Kind: direkter Coombstest +
 Hb = 1,5 g% postpartal
 Hydrops fetalis universalis
 eine Austauschtransfusion
 vier Stunden nach Geburt verstorben

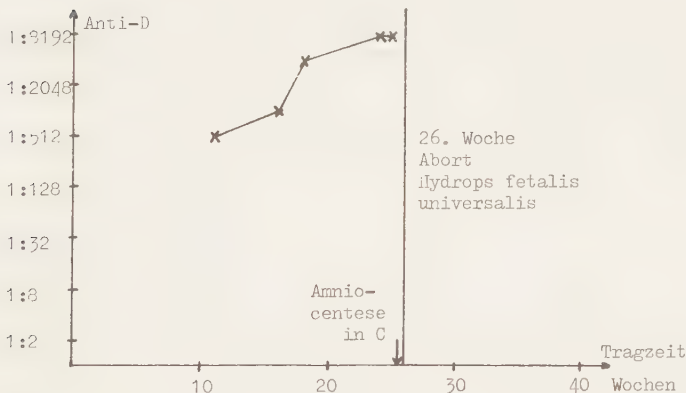
4g (PJ 7458)



Anamnese: vorangehende zwei
Kinder Rh-Totgeburten
Placenta: 800g frisch
530 g fixiert
I-II-III-IV+
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Kind: Hydrops fetalis universalis
Hepatosplenomegalie
44 cm, 1900 g
Totgeburt
Mazerationen 3. Grades

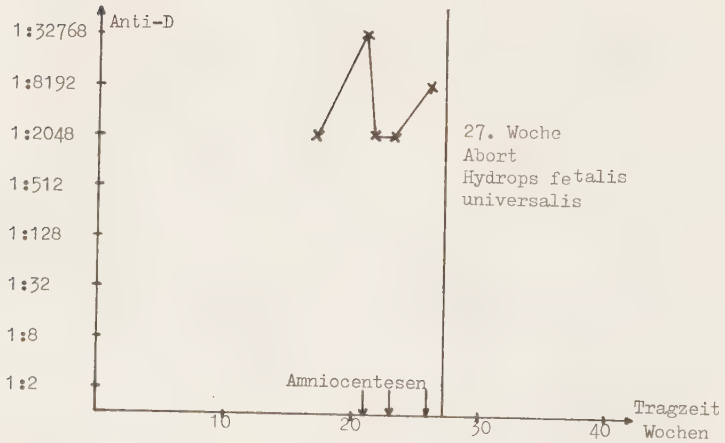
4h (BN 4532)



Anamnese: vier Geburten, dar-
unter Totgeborene
Placenta: 500 g frisch
400 g fixiert
I-II-III-IV+
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Kind: Hydrops fetalis universalis
Totgeborenes
37 cm, 1350 g
Mazerationen 3. Grades

4i (BN 3185)



Anamnese: ein Lebend- und ein Totgeborenes

Placenta: 1020 g

I-II-III-

hydropisch

Stroma fest verfasert

Erythroblasten +

Diffusionsplacenta

Kind: Hydrops fetalis universalis
Totgeborenes

40 cm, 2130 g

Beispiele mit nur wenigen
Antikörpertiterbestimmungen in der Schwangerschaft

5a (BN 4073)

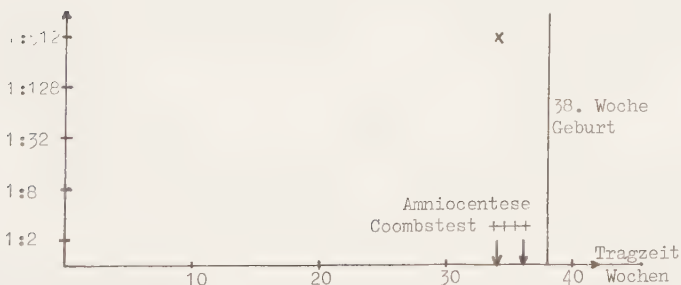


Anamnese: fünf lebende Kinder

Placenta: 625 g ohne Eihäute
Übergangsplacenta

Kind: direkter Coombstest -
Blutgruppe der Mutter B-
Blutgruppe des Kindes O_{CC}D_{ee}
Hb = 12,9 g% postpartal
eine Austauschtransfusion
lebt

5b (PJ 10196)

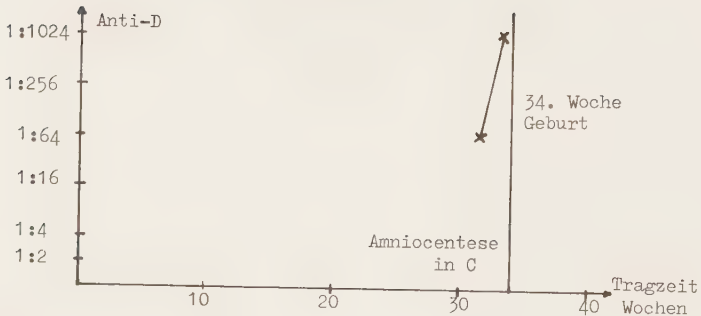


Anamnese: eine Geburt vorher

Placenta: 420 g fixiert
I+II+III(+)IV+
nicht hydropisch
wenige Erythroblasten
reife Placenta

Kind: Apgar 9/10
direkter Coombstest +
eine Austauschtransfusion
Hb = 15,4 g% postpartal
mit 43 Monaten unauffällig

5c (BN 3331)



Anamnese: zwei Lebendgeborene
 Placenta: etwa die Hälfte 660 g
 Erythroblasten +
 hydropisch
 I-II-III-
 Diffusionsplacenta

Kind: Apgar 9/10
 direkter Coombstest +++
 eine Austauschtransfusion
 lebt

5d (FJ 6933)

Anamnese: ein gesundes Kind
 und ein Abort
 Placenta: 640 g frisch
 I-II-III-IV+
 Sinusoiden verdrängen das Bin-
 degewebe in wenigen Zotten
 nicht hydropisch
 Erythroblasten +
 Übergangsplacenta

Schwangerschaft: Anti-D in der 11.
 Woche 1:16, zusätzlich Anti-Kellie
 Geburt in der 38. Woche

Kind: Apgar 9/10
 direkter Coombstest +
 Hb = 10,6 g% postpartal
 zwei Austauschtransfusionen
 mit 3 Jahren unauffällig

5e (PJ 10651)

Anamnese: vorangehendes Kind
 erhielt Austauschtransfu-
 sionen wegen Rhesus-Ery-
 throblastose

Placenta: 380 g fixiert
 makroskopisch ausgedehnte
 weiße Infarkte
 I-II-III(+)-IV(+)
 hydropisch
 Erythroblasten +
 Übergangsplacenta

Schwangerschaft: Anti-D in der 13.
 Woche 1:32
 mehrere Amniocentesen
 eine intrauterine Transfusion in der
 32. Woche
 Geburt durch Sectio in der 36. Woche

Kind: Apgar 3/8
 direkter Coombstest +
 zwei Austauschtransfusionen
 eine Bluttransfusion nach einem Monat
 mit 36 Monaten unauffällig

5f (PJ 3740)

Anamnese: vorangehendes Kind
an Rhesus-Erythroblastose
verstorben

Placenta: 504 g fixiert
I-II-III-IV-
Sinusoide verdrängen
das Bindegewebe in wenigen
Zotten
hydropisch
keine Erythroblasten
Übergangsplacenta

Schwangerschaft: Anti-C und Anti-D
in der 15. Woche positiv
Amniocentese in der 30. Woche in III
zwei intrauterine Transfusionen in
der 31. und 32. Woche
Geburt in der 32. Woche

Kind: Apgar 2/3
direkter Coombstest +
Ödeme, Aszites
vier Austauschtransfusionen
nach zwei Monaten aus der Kinderkli-
nik entlassen
bei der Geburt 40 cm und 1800 g

5g (BN 2691)

Anamnese: zwei vorangehende
Geburten

Placenta: 670 g frisch
I-II-
stromareiche Zotten, Ödema-
tös durchtränkt
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Schwangerschaft: Antikörper in der
31. Woche 1:8192
Amniocentese in der 35. Woche in B/C
Geburt durch Sectio in der 36. Woche

Kind: Apgar 9
direkter Coombstest +
vier Austauschtransfusionen
Hb = 10 g% postpartal

5h (BN 2483)

Anamnese: zwei Lebendgeborene

Placenta: 840 g
I-II-III-IV(+)
Hydrops placentae
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Schwangerschaft: Anti-D in der 26.
Woche 1:32, Anti-C 1:16
Amniocentese in der 34. Woche in III
Geburt in der 34. Woche

Kind: Apgar 6
direkter Coombstest +++
Hb = 6,9 g% postpartal
lebte zwei Tage

5i (BN 3524)

Anamnese: drei Lebendgeborene

Placenta: 920 g frisch
I-II-III-IV-
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Schwangerschaft: Anti-D zu Beginn
1:512
Geburt in der 36. Woche

Kind: Hydrops fetalis universalis
Apgar 2/4/7
direkter Coombstest ++
Hb = 10 g% postpartal
drei Austauschtransfusionen
lebte zwei Tage

5k (PJ 2802)

Anamnese: vorangehendes Kind
war eine Totgeburt

Placenta: 1000 g frisch
850 g fixiert
I-II-III-IV-
hydropisch
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Schwangerschaft: Anti-D in der 18.
Woche 1:16

Amniocentese in der 32. Woche in III
Geburt in der 34. Woche

Kind: Hydrops fetalis universalis
Apgar 4/4
lebte 15 Minuten

5l (BN 3718)

Anamnese: ein Lebendgeborenes,
ein Abort im vierten Monat

Placenta: fleischig
I-II-III-IV+
Thomassche Krankheit (eine
solitäre Nabelschnurarterie)
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Schwangerschaft: zu Beginn Anti-D
1:128, in der 30. Woche angestiegen
auf 1:4096

Amniocentese in der 30. Woche in III
Geburt in der 31. Woche

Kind: Mazerationen 3. Grades
40 cm, 1520 g

5n (BN 4109)

Anamnese: nichts bekannt

Placenta: 1010 g frisch
690 g fixiert
hydropisch
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Schwangerschaft: Anti-D in der 30.
Woche 1:512

Amniocentese in der 31. Woche in III
Geburt in der 31. Woche mit Vakuum-
extraktion

intrauterine Transfusionen

Kind: Hydrops fetalis universalis
lebte 14 Stunden

5o (PJ 9411) Zwillinge

Anamnese: drei Lebendgeborene

1. Placenta: 460 g fixiert
I+II+III+IV+
keine Erythroblasten
reife Placenta

2. Placenta: 70 g
Organ völlig verödet

Schwangerschaft: Geburt in der 37.
Woche

1. Zwillling: fünf intrauterine Trans-
fusionen

Apgar 10
47 cm, 2930 g

2. Zwillling: Fetus papyraceus
15 cm

5p (BN 2613)

Anamnese: vier Lebendgeborene
ein Frühgeborenes
Zwillinge verstorben

Placenta: 650 g
ödematös durchtränkt
zeitgerecht entwickelt
I+II-
keine Erythroblasten
Übergangsplacenta

Schwangerschaft: zwei intrauterine
Transfusionen
Geburt in der 35. Woche

Kind: Apgar 8/9/10
Austauschtransfusionen
46,5 cm, 2400 g

5q (BN 2612)

Anamnese: drei Lebendgeborene
eine Frühgeburt

Placenta: 700 g frisch
418 g fixiert
I-II-III-
hydropisch
Erythroblasten +
Übergangsplacenta

Schwangerschaft: Amniocentese in III
intrauterine Transfusion in der 31.
Woche
Geburt durch Sectio in der 35. Woche

Kind: 46cm, 2640 g
Apgar 6/5/9

5r (BN 2220)

Anamnese: drei Totgeburten

Placenta: 2000 g
hochgradig ödematös
I-II-
Obliteration und Rekanali-
ation von Stammzottengefäßen
Erythroblasten +
Diffusionsplacenta

Schwangerschaft: zwei intrauterine
Transfusionen
Geburt in der 34. Woche

Kind: Hydrops fetalis universalis
Mazerationen 3. Grades
Reifezeichen unvollständig
56 cm, 4000 g

Antikörpertiterverläufe in der Schwangerschaft

Zur Bestimmung inkompletter Rhesus-Antikörper sind verschiedene Methoden im Gebrauch: Ferment-Teste mit Papain und Bromelin und Supplement-Teste mit Albumin. Am häufigsten wird der indirekte Coombs-Test verwendet. In den Krankenblättern ist oft das Verfahren der Antikörperbestimmung nicht angegeben. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß während einer Schwangerschaft die Titerhöhe immer mit der gleichen Methode im gleichen Labor festgestellt wurde.

Die Meßpunkte wurden durch einen Polygonzug verbunden. Bei Bestimmungen zwischen zwei Werten ist eine größere Abweichung möglich (vgl. Beispiele 2b und 4i). Das Aussehen der Kurve kann sich dann erheblich ändern. Für die Tabellen und Abbildungen dieses Abschnittes werden die Antikörpertiterverläufe der Klassen 1 bis 4 betrachtet.

	Beispiele	Anzahl
kein in der Schwangerschaft bestimmter Antikörpertiter über 1:16	1a 1b 2a 2b 2c	5
bei der ersten Messung Titer unter 1:16, in der Schwangerschaft auf über 1:32 ansteigend	2d 2e 2f 3a 3b 3c 3d 3e	8
schon bei der ersten Bestimmung in der Schwangerschaft über 1:32	4a bis 4i	9

- Tabelle 1. Einteilung der Antikörpertiterkurven nach der Antikörpertiterhöhe

Da es sich bei diesem Untersuchungsgut um eine Selektion schwerer Fälle handelt, ist die in Tabelle 1 dargestellte Häufigkeit der Antikörpertiterkurven nach der Titerhöhe nicht repräsentativ für die Rhesus-Erythroblastose.

Maximale Titerunterschiede während der Schwangerschaft in Titerstufen	Beispiele	Anzahl
0	-	0
1	1a 1b	2
2	3a 4c 4g	3
3	4a 4b	2
4	3b 3d 4h 4i	4
5	-	0
6	3c 3e 4d 4e 4f	5
niedrigste Titerstufe unter der Nachweisgrenze	2a bis 2f	6

- Tabelle 2. Einteilung der Antititerkurven nach maximalen Titerunterschieden

Antikörpertiterkurven	Beispiele	Anzahl
etwa konstant (Titeränderungen um höchstens eine Stufe)	1a 1b	2
steigend (Titeranstieg um mindestens zwei Titerstufen, kein Titerabfall um mehr als eine Titerstufe)	2a 2c 2d 2e 2f 3b 3c 3d 3e 4a 4d 4e 4g 4h	14
fallend (Titerabfall um mindestens zwei Stufen, kein Anstieg um mehr als eine Titerstufe)	4b	1
alternierend (Abfall und Anstieg um mindestens zwei Titerstufen)	2b 3a 4c 4f 4i	5

- Tabelle 3. Einteilung der Antikörpertiterkurven nach Steigen und Fallen

Der mütterliche Antikörpertiter schwankt in der Rhesus-Schwangerschaft erheblich, wie Tabelle 2 zeigt. In Tabelle 3 wurden die Antikörpertiterkurven nach ihrem Steigungsverhalten klassifiziert. Geringe Titerunterschiede finden sich in Klasse 1. Hier sind definitionsgemäß nur Änderungen zwischen den Titern 1:2 und 1:16, also um 3 Stufen möglich.

Für die Klasse 4 (Antikörpertiter bei der ersten Bestimmung über 1:32) wäre ein konstanter Titer während der Schwangerschaft möglich. Bei diesem Untersuchungsgut gibt es dafür kein Beispiel.

Bleiben die mütterlichen Anti-D-Konzentrationen während der Schwangerschaft konstant oder treten Schwankungen nach oben und unten gleich häufig auf, dann werden sich die Differenzen zweier aufeinanderfolgender Titerbestimmungen um den Mittelwert Null gruppieren und eine Titerbestimmung wird von der vorangehenden ebensohäufig um eine feste Stufe nach oben wie nach unten abweichen. Tritt jedoch häufiger ein Titeranstieg als ein -abfall auf, so werden die nachfolgenden Messungen öfters höhere als niedrigere Stufen ergeben.

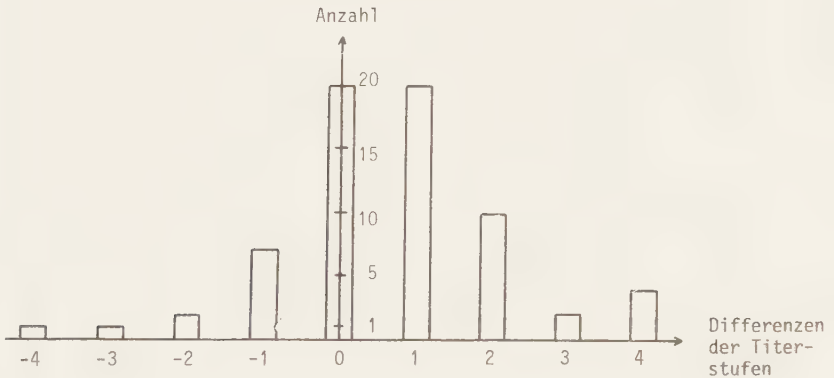
Die Titerstufenänderungen wurden für die Beispiele aus den Klassen 1 bis 4 ausgezählt, sie sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 enthalten. 42 Titerstufenerhöhungen stehen 11 -abnahmen gegenüber. Veränderungen bis zu vier Titerstufen treten auf. Zunahmen finden sich häufiger, so daß der Mittelwert bei 0,66 liegt.

Es liegt die Vermutung nahe, daß in schweren Fällen einer Rhesus-Schwangerschaft Erhöhungen der mütterlichen Antikörperkonzentration auftreten. Diese Hypothese wird in Anhang 1 an diesem Material überprüft und angenommen.

Titeränderungen in Stufen zwischen einer Bestimmung und der vorangehen- den	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	↓	↓	↓
Häufigkeit des Auf- tretens	0	1	1	2	7	20	20	10	2	4	0	10	6	1

- Tabelle 4. Häufigkeit des Auftretens von Titeränderungen zwischen zwei Bestimmungen für die Beispiele aus den Klassen 1 bis 4 (Erklärungen nächste Seite).

- ↓ bedeutet: bei beiden Bestimmungen Anti-D nicht nachweisbar
- ↓ bedeutet: bei der zweiten Bestimmung positiver Titer, in der vorangehenden Messung Anti-D nicht nachweisbar
- + ↓ bedeutet: bei der ersten Bestimmung positiver Titer, bei der darauffolgenden Anti-D nicht nachweisbar



- Abbildung 1. Häufigkeit von Titerstufenänderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen für die Beispiele aus Klasse 1 bis 4. Weggelassen wurden die Paare, bei denen eine Titerbestimmung negativ war.
- Mittelwert 0,66,
Standardabweichung 1,52.

Vorgeburtliche Diagnostik und Therapie

Antikörpertiter und Anamnese

Anzahl der Beispiele		Antikörpertiterklasse			
		1	2	3	4
kindliches Ergehen	lebend	2	4	3	2
	postpartal verstorben, kein H.f.u.	0	1	1	0
	H.f.u.	0	0	2	5
	Totgeburt, kein H.f.u.	0	1	0	2
Placenta	Diffusionsplac.	0	2	4	8
	Übergangsform	1	3	1	0
	reif	1	1	0	1
	Erythroblasten in der Placenta	0	3	3	7
Fälle insgesamt		2	6	5	9

- Tabelle 5. Zuordnung der Placentamorphologie und des kindlichen Ergehens zu den Antikörpertiterkurven. H.f.u. bedeutet Hydrops fetalis universalis, Plac. bedeutet Placenta.

Mit der Höhe des Antikörpertiters nehmen kindliche Ödeme und Placentareifungsstörungen zu (siehe Tabelle 5). Aus Schwangerschaften mit niedrigen Antikörpertitern (Titer unter 1:16, entspricht der Klasse 1) stammen die beiden Placenten, die sämtliche Reifezeichen aufweisen. Von den neun Placenten aus Klasse 4 (Antikörpertiter bei der ersten Bestimmung über 1:32) arbeiteten acht nach dem Diffusionsprinzip.

Im Einzelfall läßt sich jedoch aus einem niedrigen Antikörpertiter nicht auf eine geringe Schädigung der Fruchtanlage schließen. So konnten für Beispiel 2f in der 16. Schwangerschaftswoche keine Antikörper nachgewiesen werden. Auf 1:512 war dann der Titer in der 23. Woche angestiegen. In der 26. Woche kam es zum Abort eines toten Feten. Die Placenta war völlig unreif und wog frisch 1530 g. Schon das vorangehende Kind war an einer Rhesus-Erythroblastose erkrankt und starb sechs Wochen postpartal an Herz- und Gefäßmißbildungen.

In der Klinik verläßt man sich nicht auf einen niedrigen oder nicht nachweisbaren Antikörpertiter allein. Bedeutung hat eine belastende Anamnese erhalten: Bei Geburt eines Kindes mit Rhesus-Erythroblastose oder bei Rhesus-unverträglichen Bluttransfusionen in der Vorgeschichte empfehlen Fischer und Poschmann (1976) in der 22. bis 24. Schwangerschaftswoche eine Amniocentese.

Für dieses Untersuchungsmaterial ersieht man aus der Tabelle 6, daß bei leerer Anamnese - keine Rhesus-Fehltransfusionen, keine vorangehenden Rhesus-geschädigten Kinder - aber auch bei belastender Anamnese alle Klassen von Antikörpertiterkurven auftreten, wenn auch Beispiele aus Klasse 4 bei belastender Anamnese gehäuft sind.

In Tabelle 6 finden sich zwei Fälle (2e und 3d, eingerahmt), bei denen die erste Antikörperbestimmung einen Wert unter 1:16 ergab und die Anamnese keine Besonderheiten zeigte. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft stieg jedoch der Antikörpertiter auf über 1:32 und die Amniocentesen ließen schwer geschädigte Kinder erwarten. In beiden Fällen war die Placenta unreif und die Kinder verstarben postpartal.

Bei den zwei Beispielen 4a und 4b - ebenfalls eingerahmt - mit belastender Anamnese und hohen Antikörpertitern konnten die Kinder gerettet werden.

	leere Anamnese (keine Rhesusgeschädigten Kinder, keine Fehltransfusionen im Rhesus-System)	belastende Anamnese (Fehltransfusionen im Rhesus-System, ein vorangehendes Kind an der Rhesus-Erythroblastose erkrankt)
Kind lebt	1b-1At 2b-2At 2c-Phototh. 2d-1At 3b- At 5a-1At 5b-1At 5c-1At 5d-2At 5g-4At 10	1a-1At 2a-2At 3a-3At 4a-3At 4b-3At 5e-2At, i.T. 5f-Ascites, 4At, i.T. 7
Kind verstorben	2e-Ascites 3d-H.f.u. 4e-H.f.u., i.T. 5h- 5i-H.f.u. 5l-Totgeburt 6	2f-Totgeburt 3c-Ödeme 3e-H.f.u. 4c-Totgeburt 4d-Ascites, i.T. 4f-H.f.u. 4g-H.f.u. 4h-H.f.u. 4i-H.f.u. 5k-H.f.u. 10

- Tabelle 6. Einfluß der Anamnese auf das kindliche Ergehen. Erklärung:
 At = Austauschtransfusion, i.T. = intrauterine Transfusionen, H.f.u. =
 Hydrops fetalis universalis

Amniocentese und intrauterine Transfusion

Aus der Antikörpertiterhöhe des mütterlichen Serums und der Anamnese stellt man die Indikation für eine transabdominale Amniocentese zur Gewinnung von Fruchtwasser. Als wichtigste Untersuchung gilt der spektro-photometrisch zu bestimmende ΔE_{450} -Wert. Im Diagramm nach Liley aufgetragen, kann daraus ein Maß für die kindliche Schädigung abgeleitet werden (Liley 1963, Fischer und Poschmann 1976). Feten mit einem ΔE_{450} -Wert in Zone 3 haben eine schlechte Prognose. Von 15 Kindern überlebten nur drei (siehe Tabelle 7).

	bekannter ΔE_{450} -Wert in Zone 3		Fallzahl aller dargestellten Beispiele
	Beispielnummer	Fallzahl	
Kind lebt	5a, 5c, 5f	3	18
Kind pp. verstorben oder totgeboren	2e, 2f, 3c, 4d 4e, 4f, 4g, 4h 5h, 5k, 5l, 5n	12	18

- Tabelle 7. Vergleich des kindlichen Ergehens bei einem Amniocentesergebnis in Zone 3 und bei allen dargestellten Fällen

Läßt sich eine vorzeitige Entbindung bei schwerer Rhesus-Erythroblastose noch nicht durchführen, kommt die intrauterine Transfusion rhesusnegativen Blutes in die kindliche Bauchhöhle in Betracht. Dadurch wird der kindliche Hämoglobinspiegel angehoben. Möglicherweise wird auch die extramedulläre Blutbildung eingeschränkt. Einen Hinweis hierfür bietet Tabelle 8. Bei keinem der intrauterin transfundierten Kindern, die am Leben erhalten werden konnten, wurde im klinischen Erhebungsbogen eine Hepatomegalie angegeben. Bei allen vier totgeborenen oder postpartal verstorbenen Kindern fanden sich Erythroblasten in der Placenta.

Nummer	SS (w)	kindliches Ergehen	Placenta	Erythroblasten
5f	32	Ödeme, Aszites 4 At. lebt	Übergangsplacenta, 504g fixiert, hydropisch	-
5o	37	Zwilling tot, dieses Kind lebt	reif, 460 g fixiert	-
5e	36	2 At., lebt	geringe Reife 380 g fixiert	-
5p	36	At., lebt	Gefäßbildung mangelhaft, 650 g frisch	+
5q	35	lebt	Diffusionsplacenta 700 g frisch	+
4d	34	Mazerationen 1. Grades, Ascites	Übergangsplacenta 17cmx12cmx2,8cm	+
5r	34	Mazerationen 3. Grades, Ascites, Hydrops fetalis universalis	Hydrops placenta 2000 g fixiert	+
4e	31	lebte 14 Stunden Hydrops fetalis universalis, Hb=2,5g/100 ml	Diffusionsplacenta 930 g frisch	+
5n	31	totgeboren, Hydrops fetalis universalis	Diffusionsplacenta 1000 g frisch	+

- Tabelle 8. Beispiele, bei denen intrauterine Transfusionen durchgeführt wurden. SS = Schwangerschaftsdauer

Die Placenten der totgeborenen oder postpartal verstorbenen Kinder aus Tabelle 8 weichen stärker von den Normalbefunden ab als die der Überlebenden. Wegen der geringen Fallzeit ist dieses Ergebnis jedoch nur vorsichtig zu beurteilen. Eine vorzeitige Entbindung wurde bei allen diesen Kindern durchgeführt. Nur in einem Fall wies die Placenta alle Reifezeichen auf.

Beurteilung der Erkrankung aus postnataler Sicht

Fetale Entwicklung und Schwangerschaftsdauer

Die Scheitel-Fersenlänge des Neugeborenen hängt in normalen Schwangerschaften eng mit der Tragzeit zusammen (Harnack 1974). Es wird festgestellt, ob die Kinder dieses Untersuchungsgut in der Größenentwicklung gegenüber normalen Schwangerschaften zurückgeblieben sind.

a) Beispiele mit Hydrops fetalis universalis

Num- mer	BN	Kinds- größe (cm)	SS dauer (w)	Num- mer	PJ	Kinds- größe (cm)	SS dauer (w)
5r	2220	56	34	5k	2802	43	34
	2742	34	30		3430	50	36
4i	3185	40	27	3e	3957	47	35
				4f	4821	47	33
	3421	45	33	4g	7458	45	32
3d	3484	44	34				
5i	3524	44	36		GP		
	3547	59	38				
4e	3961	40	31		316	43	30
5n	4109	38	31				
4h	4532	37	26				

- Tabelle 9. Kindsgröße und Schwangerschaftsdauer bei Hydrops fetalis universalis. BN bedeutet die Buchnummer der Placenta im Placentalabor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen, PJ ist die Placentanummer der Prospektiven Untersuchungsreihe Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung, GP ist die Placentanummer des EPH-Gestose-Programms.

b) Fälle, bei denen kein Hydrops fetalis universalis vorlag

Num- mer	BN	Kinds- größe (cm)	SS dauer (w)	Num- mer	PJ	Kinds- größe (cm)	SS dauer (w)
	623	50	39	2a	2315	48	34
	736	43	35	4b	3096	49	36
	1410	46	40		3596	50	42
	1792	52	41	5f	3740	40	32
	2122	58	40	4c	4056	34	34
5h	2483	44	34	2b	4222	48	37
5m	2498	50	35	3a	4753	49	37
5q	2612	46	35	3c	5038	46	34
5p	2613	46,5	35	2d	5173	54	42
	2614	32	25	1b	6278	50	38
5g	2691	46,5	36	5d	6933	47	38
	2700	41	30		7895	52	42
	2717	44	33	2f	7909	33	26
	2787	50	37		8475	52	38
2c	2994	53	38	1a	10191	48	37
	3047	57	40	5b	10196	50	38
5c	3331	49	34		10473	30	22
4d	3332	46	35	4a	10511	51	41
	3459	51	40	5e	10651	40	36
				3b	10739	50	38
5l	3718	40	31		10895	53	38
5a	4073	52	38				
	4125	57	41		GP		
					168	40	31
					226	46	35

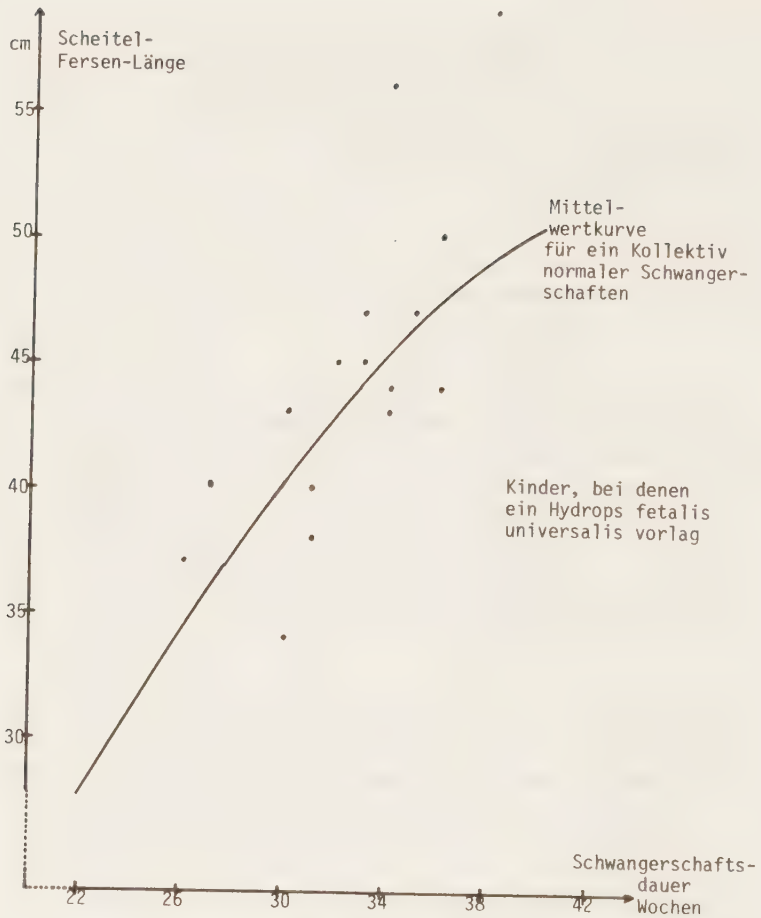
- Tabelle 10. Kindsgröße und Schwangerschaftsdauer für die Fälle, bei denen kein Hydrops fetalis universalis vorlag. Erklärungen siehe Tabelle 9.

	unter der Mittelwert- kurve liegend	auf der Mittelwert- kurve oder außerhalb	über der Mittelwert- kurve liegend
Hydrops fetalis universalis	6	0	10
übrige Rhesus- Beispiele	16	9	20

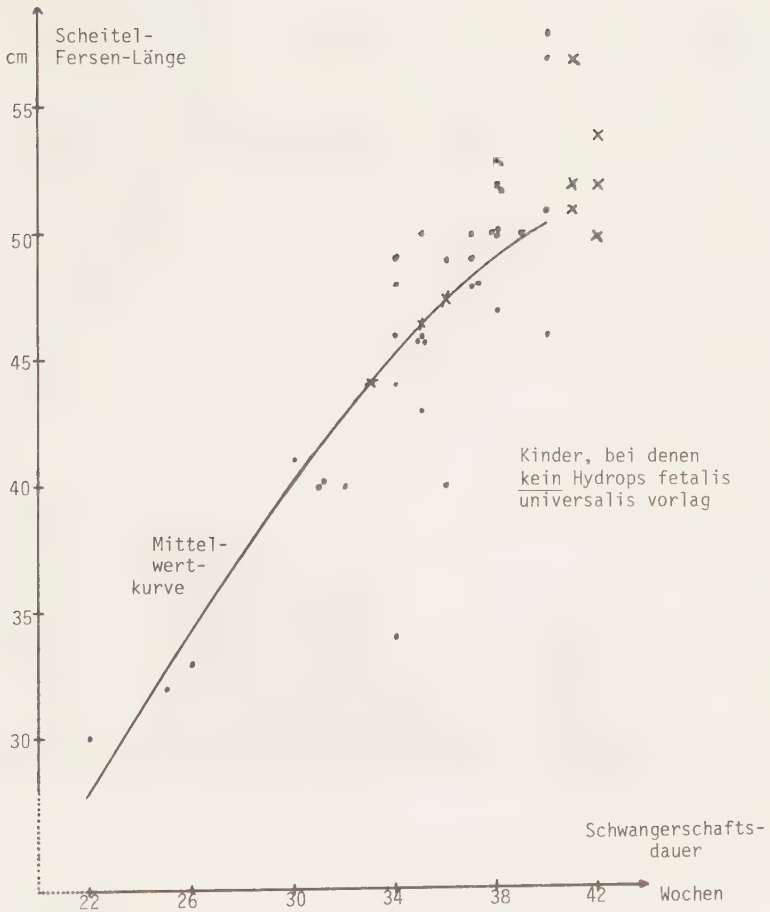
- Tabelle 11. Schwangerschaftsdauer - Größe der Neugeborenen

Aus der Gruppe der Neugeborenen, bei denen sich ein generalisierter Hydrops vorfand, und für die übrigen Rhesus-Fälle liegen nach Tabelle 11 geringfügig mehr Kinder über der Mittelwertkurve eines Normalkollektivs als darunter. Die Mittelwertkurve wurde übernommen von Harnack (1974). Unberücksichtigt blieb, daß Mehrgebärende - dies ist bei der Rhesus-Erythroblastose im allgemeinen der Fall - etwas größere Kinder bekommen. Nach Hosemann (1952) verschiebt sich die Mittelwertkurve dann für das Untersuchungsmaterial um 0,3 cm nach oben.

Rhesusgeschädigte Kinder scheinen nach diesen Ergebnissen im Längenwachstum nicht beeinträchtigt zu sein. Auf eine Betrachtung der Perzentilen verzichte ich wegen der kleinen Zahl an Kindern.



- Abbildung 2. Scheitel-Fersen-Länge und Schwangerschaftsdauer bei Rhesus-Inkompatibilität. Ausgewertet sind 16 Fälle, bei denen ein Hydrops fetalis universalis vorlag. Die Mittelwertkurve ist übernommen aus Harnack (1974)



- Abbildung 3. Scheitel-Fersen-Länge und Schwangerschaftsdauer bei Rhesus-Inkompatibilität. Ausgewertet sind 45 Fälle, bei denen kein Hydrops fetalis universalis vorlag. Die Mittelwertkurve ist übernommen aus Harnack (1974). Es bedeuten: • = Kindsgröße oberhalb oder unterhalb der Mittelwertkurve, x = Kindsgröße auf der Mittelwertkurve oder außerhalb des Kurvenbereichs

Kindliches Ergehen und Schwangerschaftsdauer

In 79 Fällen ist die Tragzeit und das postpartale kindliche Ergehen bekannt. Die Letalität dieses Untersuchungsgutes ist hoch, sie beträgt 57 %.

Anzahl	Entbindungstermin							insgesamt
	unter 30 w.	31/32 w.	33/34 w.	35/36 w.	37/38 w.	39/40 w.	41/42 w.	
totgeboren	10	5	3	4	4	5	1	32
postpartal verstorben	1	3	4	3	1	0	1	13
lebt	0	1	2	8	15	2	6	34
insgesamt	11	9	9	15	20	7	8	79
Letalität in %	100	89	78	47	25	71	25	57

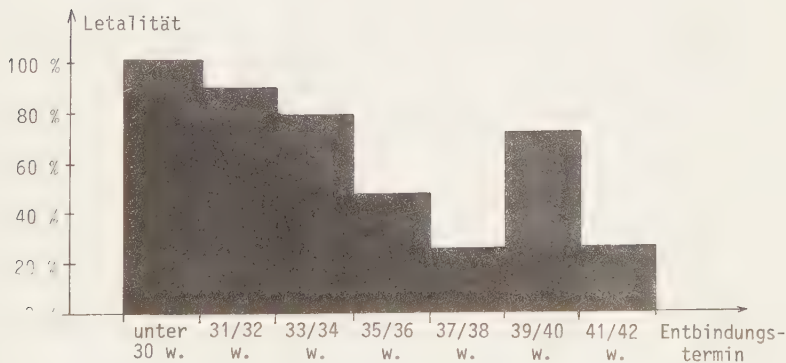
- Tabelle 12. Kindliches Ergehen und Entbindungstermin. Letalität=Prozent an Totgeborenen und postpartal Verstorbenen/Gesamtzahl der Kinder mit dieser Schwangerschaftsdauer

Bei Rhesus-inkompatiblen Schwangerschaften kann die Tragzeit aus mehreren Gründen verkürzt sein

1. intrauteriner Fruchttod
2. vorzeitige Geburtseinleitung bei kindlicher Schädigung
3. prophylaktische vorzeitige Geburtseinleitung.

Bei einer Schwangerschaftsdauer unter 30 Wochen ist das Kind nicht lebensfähig. Die Letalität beträgt dementsprechend in Tabelle 12 100 %. Die Kinder sind meist aus der ersten Gruppe. Bei einer Zunahme der Tragzeit sinkt die Letalität, es vergrößert sich nämlich die Zahl der Kinder mit vorzeitiger Geburtseinleitung. Die Zunahme der Sterblichkeit in der 39/40. Woche ist erklärbar durch den langen schädigenden Einfluß der Antikörper,

und weist auf die Notwendigkeit einer vorzeitigen Entbindung hin. Schwer zu deuten ist dann allerdings wieder das Sinken der Letalität in der 41/42. Schwangerschaftswoche. Möglicherweise überwiegen hier besonders leichte Erkrankungen. Diese Deutungen werden aber sehr eingeschränkt durch die Tatsache, daß es sich hier nicht um eine Zufallsstichprobe handelt und unberechenbare Auswahl-effekte eine Rolle spielen können. In Abbildung 3a ist die Letalität für dieses Kollektiv in Abhängigkeit vom Entbindungstermin dargestellt.



- Abbildung 3a. Häufigkeitsverteilung der Letalität in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer (79 Fälle)

Kindliches Ergehen und Placentagewicht

Die Ausreifung der Rhesus-Placenta ist gestört (Becker und Bleyl, 1961), stattdessen nimmt das Organ an Größe zu, außerdem kann Wasser eingelagert werden. Da das Placentagewicht auch abhängig vom Gestationsalter ist, wird nach Zusammenhängen zwischen Gewicht, Schwangerschaftsdauer und kindlichem Ergehen gesucht.

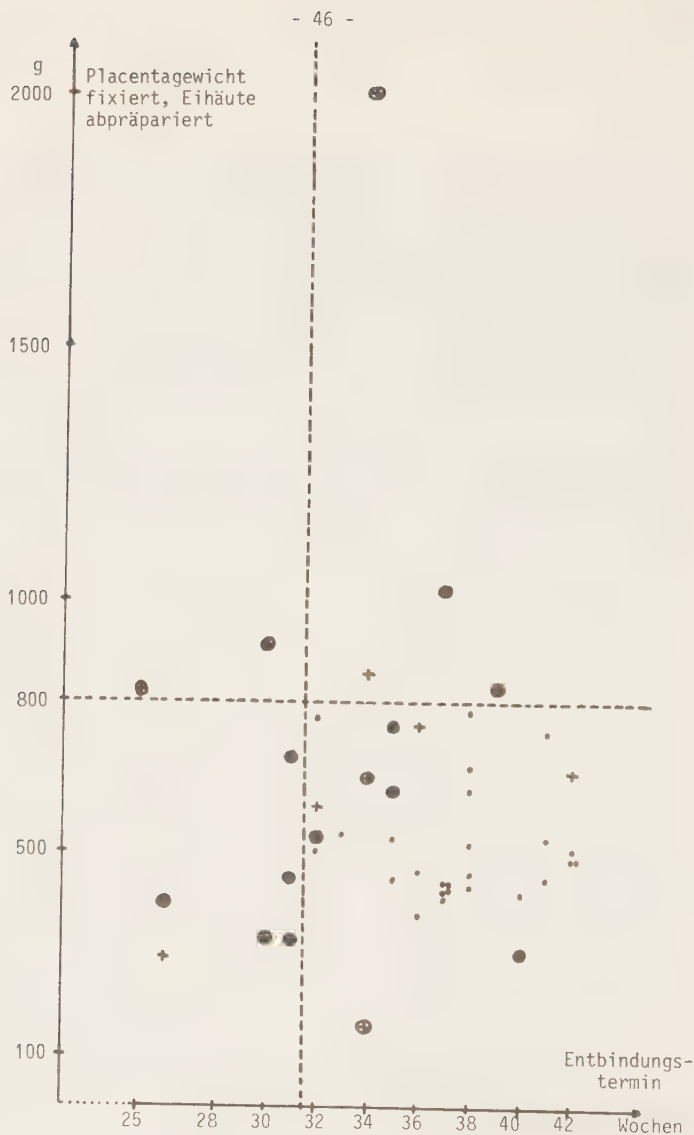
Nummer	SSs- dauer (w)	Placenta- gewicht (g)	kindlicher Zustand	Nummer	SSs- dauer (w)	Placenta-kindlicher gewicht Zustand (g)	
BN				PJ			
736	35	750	t.	2802	34	851	pp. v.
1336	36	750	pp. v.	3096	37	429	l.
1410	40	305	t.	3421	35	450	l.
2220	34	2000	t.	3596	42	489	l.
2787	37	410	l.	3740	32	504	l.
2994	38	780	l.	3956	36	466	l.
4073	38	625	l.	3957	35	627	t.
4109	31	690	t.	4056	34	159	t.
4125	41	740	l.	4222	37	443	l.
4151	33	540	l.	4753	37	445	l.
4166	41	530	l.	4821	32	770	l.
4513	37	1020	t.	5038	32	590	pp. v.
4532	26	400	t.	5173	42	505	l.
4619	39	825	t.	6278	38	460	l.
4694	30	330	t.	7458	32	530	t.
4963	26	295	pp. v.	7895	42	490	l.
5039	31	450	t.	7909	25	820	t.
GP				8475	38	515	l.
168	31	330	t.	9154	34	650	t.
226	35	530	l.	10191	37	440	l.
312	42	660	pp. v.	10196	40	420	l.
316	30	910	t.	10511	41	450	l.
				10651	36	380	l.
				10739	38	430	l.
				10895	38	670	l.

- Tabelle 13. Schwangerschaftsdauer - fixiertes Placentagewicht (Eihäute abpräpariert) - kindlicher Zustand. t. bedeutet totgeboren, pp. v. bedeutet postpartal verstorben, l. bedeutet Kind überlebt die Neugeborenenzeit. SSs-dauer = Schwangerschaftsdauer

Da ein pathologisches Institut die Placenten meist anfixiert erhält, wurden hier die getrimmten Placentagewichte als Parameter gewählt. Über das Verhältnis zwischen fixierten und frischen Placentagewichten bei diesem Material informiert Anhang 2.

Die Placentagewichte sind in 25 von 48 Fällen über 500 g erhöht. Lag die Masse des Austauschorgans über 800 g, dann wurde das Kind totgeboren oder es verstarb postpartal.

Placentagewichte unter 500 g sagen nach Abbildung 4 nichts über das kindliche Schicksal aus. Die Kenntnis der Tragzeit ist hier unbedingt notwendig.



- Abbildung 4. Schwangerschaftsdauer, Placentagewicht und kindliches Ergehen. Ausgewertet sind 46 Rh-Placenten. Es bedeutet:

- = Kind ist totgeboren, + = postpartal verstorben,
- = Kind lebt.

Kindliches Ergehen und Placentaoberfläche

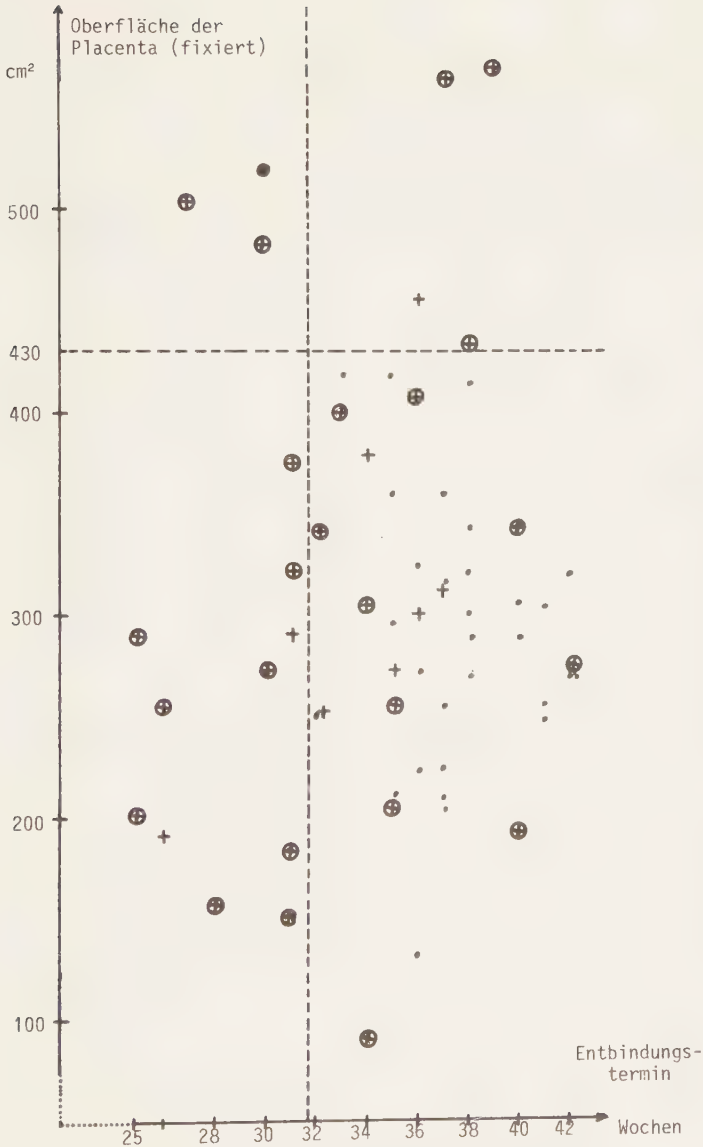
Ein Parameter, der über die Größe der Placenta Auskunft gibt, ist die Placentaoberfläche. Ein pathologisches Institut erhält die Placenten meist anfixiert. Als Maß für die Oberfläche wird das Produkt des größten Durchmessers mit dem dazu senkrechten angesehen. Genau genommen ist diese Berechnung mit einem Fehler behaftet. Für eine Ellipse zum Beispiel müßte man dieses Produkt noch mit dem Faktor $\frac{\pi}{4}$ multiplizieren.

Nummer	SSs- dauer (w)	Oberfläche (cm ²)	kindlicher Zustand	Nummer	SSs- dauer (w)	Oberfläche (cm ²)	kindlicher Zustand
BN				PJ			
1336	36	300	pp. v.	2802	34	380	pp. v.
1410	40	192	t.	3096	37	204	l.
2483	37	324	pp. v.	3421	35	210	l.
2498	35	360	l.	3430	36	221	l.
2612	35	418	l.	3596	42	320	l.
2613	36	324	l.	3740	32	252	l.
2614	25	252	t.	3956	36	272	l.
2691	36	420	t.	3957	35	255	t.
2700	30	483	t.	4056	34	90	t.
2717	33	399	t.	4222	37	221	l.
2787	37	360	l.	4753	37	255	l.
2994	38	300	l.	5173	42	272	l.
3047	40	342	t.	5038	32	252	pp. v.
3185	27	504	t.	6278	38	289	l.
3332	35	204	t.	7458	32	342	t.
3459	40	306	l.	7895	42	272	l.
3484	35	285	pp. v.	7909	25	289	t.
3524	36	456	pp. v.	8475	38	320	l.
3547	38	432	t.	9154	34	306	t.
3718	31	150	t.	10191	37	210	l.
3961	31	294	pp. v.	10196	40	289	l.
4073	38	342	l.	10511	41	255	l.
4109	31	375	t.	10651	36	132	l.
4125	41	304	l.	10739	38	270	l.
4151	33	420	l.	10895	38	414	l.
4166	41	247	l.	GP			
4513	37	567	t.	168	31	182	t.
4532	26	255	t.	226	35	294	l.
4619	39	572	t.	312	42	272	pp. v.
4694	30	272	t.	316	30	520	t.
4763	28	157	t.				
4963	26	192	pp. v.				
5039	31	323	t.				
5240	37	315	l.				

- Tabelle 14. Schwangerschaftsdauer - Placentaoberfläche - kindlicher Zustand. t. bedeutet totgeboren, pp. v. postpartal in der Neugeborenenzeit verstorben, l. Kind überlebt die Neugeborenenzeit.

Hier wurden die Abhängigkeiten zwischen Placentaoberfläche, Schwangerschaftsdauer und kindlichem Ergehen bei Rhesus-Inkompatibilität untersucht. Das vorhandene Material (63 Rhesus-Placenten mit Tragzeiten über 25 Wochen) läßt keinen Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsdauer und Placentaoberfläche erkennen. Es stellt sich annähernd als Punktwolke dar (siehe Abbildung 5).

Für die Schwangerschaftsdauer und die Placentaoberfläche lassen sich Wertebereiche angeben, die bei diesem Material mit dem Leben unvereinbar sind. Kein Kind mit einer Schwangerschaftsdauer unter 31 Wochen oder mit einer Placentaoberfläche über 430 cm² hat überlebt.



- Abbildung 5. Schwangerschaftsdauer, Placentaoberfläche und kindliches Ergehen. Ausgewertet sind 63 Rh-Placenten. Es bedeutet:
 ● = Totgeborenes, ⊕ = Kind ist postpartal verstorben, • = Kind lebt

Kindlicher Zustand, Ödembildung und Placentadicke

Die Placentadicke ist nach Fixation an der Stelle bestimmt, an der sie am größten ist. Im allgemeinen wird dieser Wert in cm mit einer Stelle hinter dem Komma angegeben, in diesem Material finden sich jedoch auch Rundungen auf ganze Zentimeter.

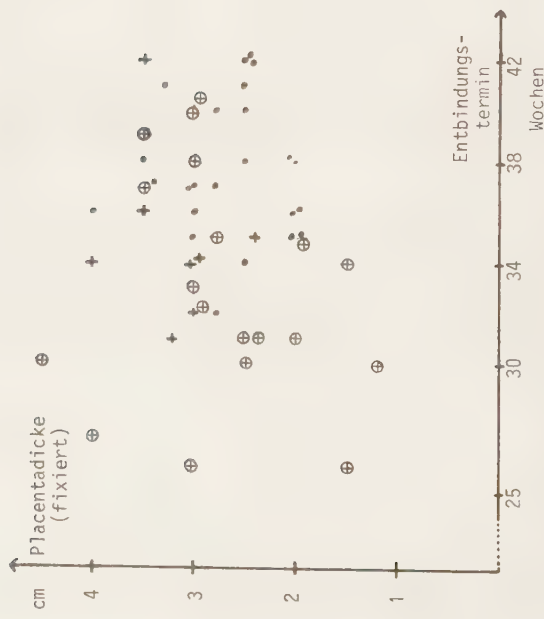
Nummer	SSs- dauer (w)	Dicke (cm)	kindlicher Zustand	Ödembildung
BN				
1336	36	4	l.	-
1410	40	3	t.	H. p.
2483	34	4	pp. v.	H. p.
2498	35	2	l.	H. p.
2613	36	2	l.	-
2691	36	2	t.	ödematöse Zotten
2700	30	4,5	t.	-
2717	33	3	t.	H. p.
3047	40	3	t.	H. p.
3185	27	4	t.	H. p., H. f. u.
3331	34	2,5	l.	H. p.
3332	35	2,8	t.	H. p., H. f. u.
3459	40	2,8	l.	-
3484	35	2,4	pp. v.	H. p., H. f. u.
3524	36	3,5	pp. v.	H. p., H. f. u.
3547	38	3	t.	H. p., H. f. u.
3718	31	2,4	t.	ödematöse Zotten
3961	31	3,2	pp. v.	ödematöse Zotten, H. f. u.
4073	38	3,5	l.	H. p., Ödeme
4109	31	2	t.	H. p., H. f. u.
4125	41	3,3	l.	-
4513	37	3,5	t.	H. p.
4619	39	3,5	t.	-
4684	30	1,2	t.	-
4963	26	1,5	t.	H. p., H. f. u.
GP				
168	31	2,5	t.	H. p.
226	35	3	l.	-
312	42	3,5	pp. v.	-
316	30	2,5	t.	H. f. u.

- Tabelle 15. Schwangerschaftsdauer, kindlicher Zustand, Ödembildung, Placentadicke. t. bedeutet totgeboren, pp. v. postpartal in der Neugeborenenzeit verstorben, l. Kind lebt, H. p. Hydrops placentae, H. f. u. Hydrops fetalis universalis. Fortsetzung nächste Seite.

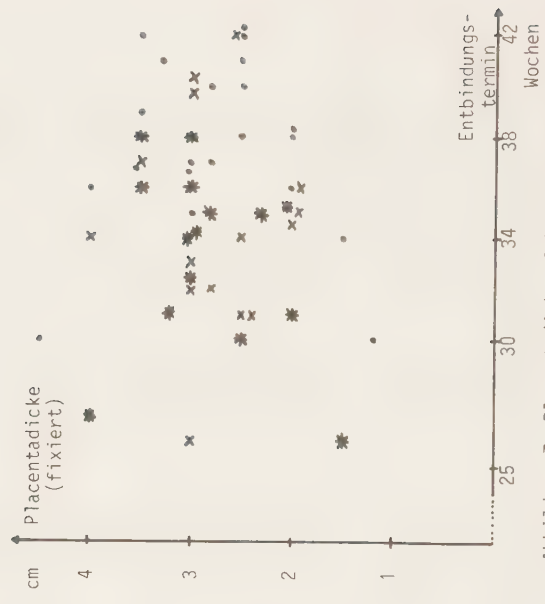
Nummer	SSs- dauer (w)	Dicke (cm)	kindlicher Zustand	Ödembildung
PJ				
2802	34	3	pp. v.	H. f. u., H. p.
3096	37	3,5	l.	-
3421	35	2	l.	H. p.
3430	36	3	l.	H. f. u., H. p.
3596	42	2,5	l.	H. p.
3740	32	2,8	l.	H. p.
3957	35	2	t.	H. f. u., H. p.
4056	34	1,5	t.	Maz. 3. Grades
4222	37	2,8	l.	-
4753	37	3	l.	-
5173	42	2,5	l.	-
5038	32	3	pp. v.	H. p.
6278	38	2	l.	-
7458	32	3	t.	H. f. u., ödematöse Zotten
7895	42	2,5	l.	-
7909	26	3	t.	H. p.
9154	34	3	pp. v.	H. f. u., H. p.
10191	37	3	l.	-
10196	40	2,5	l.	-
10511	41	2,5	l.	-
10739	38	2	l.	-
10895	38	2,5	l.	-

- Tabelle 15. (Fortsetzung von der letzten Seite). t. bedeutet totgeboren, pp. v. postpartal in der Neugeborenenzeit verstorben, l. Kind lebt, H. p. Hydrops placentae, H. f. u. Hydrops fetalis universalis

In Tabelle 15 sind Schwangerschaftsdauer, Placentadicke, kindlicher Zustand und die Ödembildung aufgelistet. Der Hydrops kann auf die Placenta beschränkt bleiben (13 Fälle). Dagegen findet sich hier kein Kind mit einer Wassereinlagerung bei unauffälliger Placenta. Die Prognose für das kindliche Ergehen wird mit zunehmender Ödembildung schlechter (siehe Tabelle 16).



- Abbildung 6. Placentadicke, Schwangerschaftsdauer und kindliches Ergehen. Es bedeutet: ⊗ = Totgeborenes, ◉ = Kind postpartal verstorben, • = Kind lebt. Ausgewertet sind 51 Rh-Placenten.



- Abbildung 7. Placentadicke, Schwangerschaftsdauer und Ödembildung. Es bedeutet: • = keine Ödeme in Placenta oder Kind, x = Ödembildung auf die Placenta beschränkt, * = Ödembildung bei Kind und Placenta. Ausgewertet sind 51 Rh-Placenten.

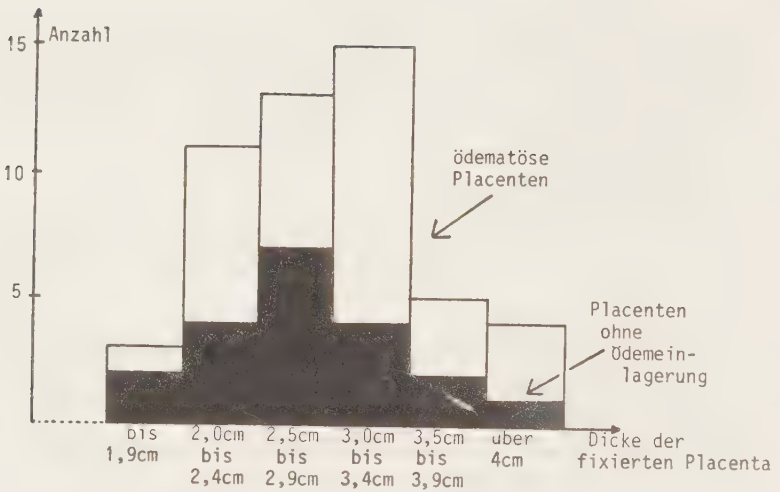
Anzahl der Beispiele	keine Ödeme	Ödeme in der Placenta	Ödeme bei Kind und Placenta
Kind überlebt die Neugeborenenperiode	16	5	2
Kind totgeboren oder postpartal verstorben	5	10	13

- Tabelle 16. Kindliches Ergehen und Ödembildung in der Fruchtanlage.

In den Abbildungen 6 und 7 sind die Werte der Placentadicke, Schwangerschaftsdauer und des kindlichen Ergehens bzw. der Ödembildung für dieses Material aufgetragen. Anders als beim Gewicht und der Fläche der Placenta kann hier kein Wert für die Placentadicke angegeben werden, der für das Kind eine ungünstige Prognose darstellt. Die Hydropsbildung der Placenta läßt sich nicht befriedigend aus der Dicke der fixierten Placenta ablesen (siehe Tabelle 17)

Placentadicke (fixiert)	Placenta ohne Zeichen der Ödemeinlagerung	Placenta mit Zeichen der Ödemeinlagerung
	Anzahl der Beispiele	
bis 1,9 cm	2	1
2,0 - 2,4 cm	4	7
2,5 - 2,9 cm	7	6
3,0 - 3,4 cm	4	11
3,5 - 3,9 cm	2	3
über 4 cm	1	3

- Tabelle 17. Ödemeinlagerung in die Placenta und Dicke der Placenta im fixierten Zustand.



- Abbildung 8. Ödemeinlagerung in die Placenta und Dicke der Placenta im fixierten Zustand. Darstellung der Häufigkeitsverteilung. schwarz sind die Placenten ohne Zeichen der Ödemeinlagerung dargestellt, weiß Placenten mit Ödemeinlagerung

Abbildung 8 stellt die Häufigkeiten von Placenten mit und ohne Ödemeinlagerung dar. Die Verteilungskurve für die ödematösen Placenten ist im Vergleich zu der Verteilung für die Placenten ohne Ödemeinlagerung nach rechts zu Werten vermehrter Dicke verschoben.

Kindliche Erkrankung - Placentamorphologie

a) Kindliche Ödembildung - Reifezustand der Placenta

Kindliches Ergehen Placenta- reifung	Kind lebt keine Ödeme	Ödeme oder Ascites	Hydrops fetalis universalis	Kind vor, während oder nach der Geburt verstor- ben, Ödeme nicht bekannt
reife Placenta	1a-37w 2c-38w 4a-41w 5b-38w 5c-37w	-	-	-
Übergangs- form	1b-38w 2a-34w 2b-37w 2d-42w 3a-37w 3b-38w 5a-38w 5d-38w 5e-36w 5p-35w	4d-34w 5f-32w	4f-33w 5k-34w	-
Diffusions- placenta	4b-36w 5c-34w 5q-35w	2e-34w 3c-34w	3d-35w 3e-35w 4e-31w 4g-33w 4h-26w 4i-27w 5i-36w 5n-31w 5r-34w	2f-26w 4c-34w 5h-34w 5l-31w

- Tabelle 18. Kindliche Ödembildung - Placentareifezustand. Angegeben sind Beispielnnummern und Schwangerschaftsdauer in Wochen.

Tabelle 18 zeigt, daß für dieses Untersuchungsgut die kindliche Ödembildung mit der Ausreifungsstörung der Placenta eng verknüpft ist. Eine ausgereifte Placenta findet sich in keinem Fall von Hydrops fetalis universalis, kindlichen Ödemen oder Ascites.

Der Übergang zwischen Diffusionsplacenta und reifer Placenta ist fließend. Die Einteilung in Tabelle 18 berücksichtigt das nur ungenügend. So zeigen die Placenten der Kinder mit Rhesus-Schädigung, die bei der Geburt keine Ödeme aufwiesen und durch die Therapie am Leben erhalten werden konnten, häufig einen Reifungsarrest und als weitere Veränderungen unreife Zotten im Zottenverband, Ödeme, Kapillarsprossung, Persistenz von Langhanszellen und Auftreten von Erythroblasten in den Placentagefäßen.

Die Diffusionsplacenta ist auf einer frühen Entwicklungsstufe stehen geblieben. Einem solchen wenig differenzierten Organ wohnt die Fähigkeit des Wachstums inne. So zeigt sich im Ultraschallbild eine große Placenta. Trotz ihrer Größe kann die Diffusionsplacenta den Stoffaustausch mit fortschreitender Schwangerschaft nicht mehr bewerkstelligen (siehe Abschnitt über kindliches Ergehen und Placentaoberfläche bzw. Placentagewicht). Ein wesentlicher Schritt im therapeutischen Vorgehen bedeutet deshalb die vorzeitige Entbindung. Erwähnenswert sind die beiden Fälle 4b mit einer Schwangerschaftsdauer von 36 Wochen und 5c mit 34 Wochen. Die Kinder kamen ohne Ödeme und Ascites zur Welt, das Austauschorgan arbeitete nach dem Diffusionsprinzip, offenbar noch suffizient. Sicher hat die vorzeitige Entbindung die Kinder gerettet.

Eine vorverlegte Geburt kann nicht allen Kindern helfen. Sie kann nicht beliebig frühzeitig in der Schwangerschaft durchgeführt werden wegen der kindlichen Unreife. Ein Hydrops fetalis universalis kann aber bereits im 7. Monat auftreten wie die Beispiele 4h (Entbindung in der 26. Woche) und 4i (Entbindung in der 27. Woche) zeigen.

Ein Hydrops fetalis universalis wurde hier in den Titerklassen 1 und 2 nicht gesehen.

b) Schädigung des roten Blutapparates - Reifestörung der Placenta

Zustand des roten Blutsystems Placen- tareife	postpartales Hb in g/100ml			Zahl der Austausch- transfusionen bei lebenden Kindern			Erythrobla- sten in der Placenta	
	Hb > 15	9 < Hb < 15	Hb < 9	0 oder 1	2	3 und mehr	ja	nein
reif	4a-l 5b-l			1a 2c 5b		4a	4a-l 5b-l	1a-l 2c-l <u>5o-l</u>
Übergangs- formen	2b-l 2d-l	4f-p 5a-l 5d-l		1b 2d 5a	2a 2b 5d	3a 5e 5f	2a-l 2b-l 2d-l 4d-t <u>4f-p</u> 5d-l 5p-l	1b-l 3a-l 3b-l 5f-l <u>5e-l</u>
Diffusions- placenten		2e-p 3d-p 5i-p	3c-p 4e-p 5g-l 5h-p	5c		4b 5g	2f-t 3c-p 3d-p 3e-p <u>4e-p</u> 4g-t 4h-t 4i-t 5c-l 5g-l 5h-p 5i-p 5k-p 5l-t <u>5n-p</u> <u>5q-l</u> <u>5r-t</u>	4b-l 4c-t

- Tabelle 19. Zustand des roten Blutkörperchensystems des fœgeborenen - Placentareifungsstörung. Erklärung: l = Kind lebt, p = Kind ist postpartal verstorben, t = Kind ist totgeboren. Unterstrichen sind die Beispiele mit intrauterinen Transfusionen.

Die Schädigung des erythrozytären Systems in der Rhesus-Schwangerschaft spiegelt sich wieder in einem erniedrigten postpartalen Hb-Wert (für Reifgeborene am Termin $17,5 \pm 0,4\text{g}/100\text{ ml}$, für Frühgeborene $16,1 \pm 0,4\text{g}/100\text{ ml}$, Werte nach Kyank, Sommer und Schwarz, 1975) und der Notwendigkeit von Austauschtransfusionen zur Senkung des Bilirubinspiegels. Häufig findet man Erythroblasten in den Gefäßen der Rhesus-Placenta.

Bei Placenten, die in der Reifung zurückgeblieben sind, zeigen die Kinder schwere Störungen des roten Blutsystems wie sich aus Tabelle 19 ablesen läßt. Der postpartale Hämoglobinwert und die Placentareife hängen in diesem Material eng zusammen. Zwischen der Placentamorphologie und der Zahl der durchgeführten Austauschtransfusionen bei den Lebendgeborenen besteht im Einzelfall eine Diskrepanz (Beispiele 4a und 5c).

Postpartale Hämoglobinkonzentrationen über $15\text{g}/100\text{ ml}$, das Fehlen von Erythroblasten und eine reife Placenta lassen nach Tabelle 19 eine günstige Prognose für das Kind erwarten. Andererseits kann aber auch ein Neugeborenes mit einem schwer geschädigten Blutsystem und einer Diffusionsplacenta durchgebracht werden (siehe 5g).

Aus der Kenntnis der Titerklasse kann man nach Tabelle 19 nur im geringen Maß auf die Placentamorphologie oder den Zustand des roten Blutapparates schließen. Am besten korreliert die Titerhöhe noch mit der Zahl der benötigten Austauschtransfusionen bei Lebendgeborenen.

DISKUSSION

Mütterliche Antikörper

Antikörpertiter

In einem Vortrag berichten Fischer, Poschmann und Schultze-Mosgau (1971) über Reihenuntersuchungen zur Anti-D-Bestimmung. Danach liegen Titerwerte anderer Laboratorien um fünf Titerstufen tiefer als Messungen mit einer von diesen Autoren durchgeführten standardisierten Coombstechnik. Es erscheint deshalb sinnvoll zu fordern, daß die Titerbestimmung in der Schwangerschaft immer im gleichen Labor durchgeführt wird. Ansonsten kann eine Titeränderung vorgetäuscht werden. In Frage gestellt wird damit auch die allgemeingültige Festlegung eines Titers, über dessen Wert besondere diagnostische und therapeutische Maßnahmen notwendig werden.

Hughes-Jones (1967) fand eine geringe Korrelation zwischen dem Anti-D-Titer und der Konzentration von Anti-D, bestimmt mit einem Test, bei dem mit den radioaktiven Isotopen ^{125}J und ^{131}J gearbeitet wird. Für Antikörperkonzentrationen zwischen $4\mu\text{g/ml}$ und $6\mu\text{g/ml}$ im Serum fand er Titer von 1:16 bis 1:128. Als verantwortlich für die große Streuung betrachtet der Autor zweierlei:

1. Der Fehler bei der Titerschätzung ist groß. Doppelbestimmungen zeigen häufig zwei- bis vierfache Differenzen in der Stärke.
2. Der Titer eines Antikörpers hängt nicht nur von der Konzentration, sondern auch von chemischen Eigenschaften der Antigen-Antikörperreaktion ab.

In diesem Untersuchungsgut werden große Änderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Titerbestimmungen gefunden (bis zu vier Titerstufen, siehe Tabelle 4). Bei manchen dieser Titeränderungen kommen die oben genannten Gründe von Hughes-Jones (1967) in Frage. Denkbar sind jedoch auch Änderungen der Anti-D-Konzentration.

Anstieg der Anti-D-Konzentration in der Rhesus-Schwangerschaft

Nach Sensibilisierung eines Organismus kann durch einen eventuell schwächeren antigenen Stimulus eine Erhöhung der Antikörperkonzentration im Plasma festgestellt werden (Booster-Effekt). Dies ist eine mögliche Erklärung für das häufige Auftreten von Titererhöhungen in diesem Material. Kindliche Rhesus-Antigene gelangen in den mütterlichen Organismus und bewirken eine vermehrte Immunglobulinproduktion.

Als Träger des Rhesus-Antigens sind die Rhesus-positiven Erythrocyten bekannt. Kleihauer, Braun und Betke (1957) erarbeiteten eine Methode zur Demonstration fetalen Hämoglobins in den Erythrocyten eines Blutaussstrichs. Mit diesem Verfahren konnten Betke und Nierhaus (1968) bestätigen, daß während der Gravidität häufig Übertritte von fetalen Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf vorkommen. Vom zweiten bis zum zehnten Schwangerschaftsmonat erhielten sie positive Befunde in etwa 30 %. Die Werte der fetalen unter den mütterlichen Erythrocyten reichten von 0,001 o/oo bis 0,3 o/oo. Dies entspricht fetalen Blutmengen von 0,005 bis 1,5 ml¹⁾.

Baszo und Gyongossy (1959) geben einen Überblick über die bis dahin erschienene Literatur, die sich mit dem Thema beschäftigt, ob nicht auch andere Zellen Träger des Rhesus-Antigens sein können. Diese Autoren führten auch Absorptionsversuche mit Zottenepithelien durch, kommen aber nicht zu eindeutigen Ergebnissen. Sie interpretieren ihre Arbeit jedoch dahingehend, daß die Zottenepithelien Rhesus-positiver Früchte und eventuell auch das Fruchtwasser Träger der Rhesus-Antigene sein können.

1) Berechnung mit dem Dreisatz

$$1000 \text{ o/oo} = 5 \text{ l}$$

$$a \text{ o/oo} = x$$

$$x = \frac{5 \text{ l} \cdot a \text{ o/oo}}{1000 \text{ o/oo}} = 5 \cdot a \text{ ml}$$

Schmorl (1893) hatte in den Lungen von Frauen, die an einer Schwangerschaftseklampsie gestorben waren, Trophoblastgewebe gefunden. Douglas et al. (1959) konnten bei normalen Schwangerschaften in den Venen des Ligamentum latum und in der unteren Hohlvene Trophoblastepithelien feststellen. Trophoblastgewebe kommt also mit dem mütterlichen Organismus auch außerhalb des Uterus in Berührung. Es könnte - falls es Träger von Rhesus-Antigenen ist - einen Booster-Effekt verursachen.

Kloos und Vogel (1974, S. 302) halten die Möglichkeit einer Antigen-Antikörperreaktion des Placentengewebes für naheliegend wegen der guten Korrelation zwischen Zottendifferenzierungsstörungen und Schwere des fetalen Krankheitsbildes. Nach ihrer Ansicht kann eine solche immunologische Reaktion lediglich an den Zellen des Mesenchyms zustande kommen, da sich der Trophoblast nach Arbeiten anderer Autoren (Bickenbach und Kivel, 1950, Martius, 1956) neutral verhält.

Überblicke über die immunologischen Eigenschaften der Placenta finden sich bei Schneider (1974) und Bohn (1975). Nach Schneider (1974, S. 1020) "... ist zwar anzunehmen, daß auch die Trophoblastzellen Antigenträger sind, aber dennoch eine Erkennung des Trophoblastgewebes durch das mütterliche Immunsystem nicht in üblicher Weise stattfindet." Bohn (1975) erwähnt, daß während der Schwangerschaft und post partum Antikörper gegen Trophoblastantigene auftreten können. Über die Isoantigene der Placenta weiß man nach Meinung dieses Verfassers nur sehr wenig.

Ob es außer den roten Blutzellen noch andere Träger der Rhesus-Antigene gibt, ist bisher nicht bewiesen. Die Größe des D-Antigens, von Folkerd et al. (1977) radiologisch zu 174000 ± 10000 Dalton (zum Vergleich Größe des A-Antigens etwa 2000 Dalton) bestimmt, spricht eher für ein selteneres Auftreten als das der AB-Antigene.

Abfall der Anti-D-Konzentration in der Rhesus-Schwangerschaft

In diesem Material wurden neben dem häufigen Titeranstiegen auch Titererniedrigungen beobachtet (siehe Tabelle 4 und Anhang 1). Dahinter wird sich meist die geringe Zuverlässigkeit des Meßverfahrens verbergen (siehe Abschnitt über den Antikörpertiter S.59). Zu denken ist aber auch an einen echten Abfall der Anti-D-Konzentration im mütterlichen Blut. Eine solche Veränderung kann auf einer geringeren Produktion oder einem vermehrten Abbau beruhen.

Der Vorgang



folgt nicht den physikalischen Gesetzen der Diffusion. Brambell (1966) stellte beim Kanichen fest, daß nur ein kleiner Teil der IgG-Globuline, die von den fetalen Zellen resorbiert werden, im kindlichen Kreislauf wiedergefunden wird. Der Rest wird in den Zellen, durch die der Übertritt erfolgt, abgebaut.

Ein placentarer Antikörperverlust muß sich nicht in gleicher Weise im mütterlichen Plasma widerspiegeln. Der Gesamtpool mütterlicher Immunglobuline besteht aus einem intravaskulären und einem extravaskulären (Gewebspalten und Lymphbahnen) Anteil. Die De Novo-Synthese kann erhöht sein. Es ist ein Rückkopplungsmechanismus beschrieben, der die Konzentration von IgG in der Zirkulation reguliert (Humphrey und White, 1972, S. 164 f und S. 201 ff).

Sensibilisierung

Bei den Rhesus-Fällen der Klasse 2 war die erste Titerbestimmung negativ. Erst im weiteren Verlauf der Schwangerschaft traten positive Antikörpertiter auf.

Es kann sich hier um eine primäre Sensibilisierung handeln. Bereits drei Injektionen von 0,01 ml Rhesus-positiven Blutes, das in zweiwöchigen Abständen Freiwilligen verabreicht wurde, bewirkte eine primäre Immunisierung bei zwei von acht Personen (Jakobowitz, Williams und Silberman, 1972). Solche Mengen fetalen Blutes fanden aber Betke und Nierhaus (1968) im Blutkreislauf schwangerer Frauen.

Die Frauen mit einem Titerverlauf aus Klasse 2 könnten andererseits bereits durch eine vorangehende Schwangerschaft oder rhesus-inkompatible Bluttransfusionen sensibilisiert sein. Nach Zipursky (1974) entwickeln viele durch eine Schwangerschaft immunisierte Frauen in der postpartalen Periode keinen im Serum feststellbaren Antikörpertiter. Die veränderte Immunitätslage kann sich während der folgenden Schwangerschaft zeigen, wenn der antigene Stimulus eines Rhesus-positiven Feten einen Booster-Effekt bewirkt. Zipursky (1977) hat die Ergebnisse mehrerer Autoren zusammengestellt (siehe Tabelle 23 in Anhang 3). Nach der ersten Rhesus-Schwangerschaft finden sich bei etwa 5 % der Frauen postpartal Antikörper, bei etwa 1 % treten sie schon in der Schwangerschaft auf. Etwa 11 % entwickeln einen feststellbaren Antikörpertiter erst in der nächsten Schwangerschaft.

Anti D-Wirkung auf die Fruchtanlage

Mütterliches Anti-D und Schwere der Erkrankung

Im Ergebnisteil wurde festgestellt, daß der Anti-D-Titer keinen sicheren Schluß auf die Schwere der kindlichen Erkrankung bei fetaler Erythroblastose zuläßt.

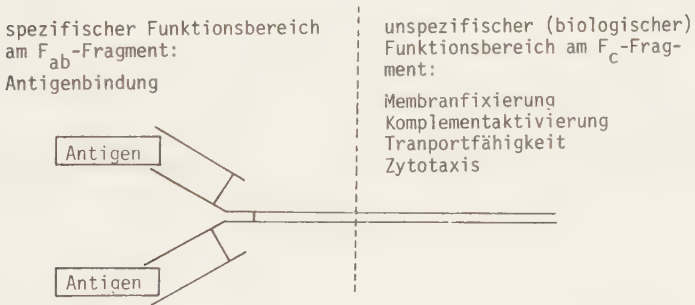
Hoffbauer (1974) berichtet über seine Erfahrungen mit 500 sensibilisierten Müttern, die von ihm betreut wurden. Er ist der Ansicht, daß mindestens drei Titerbestimmungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte durchgeführt werden müssen und dann die Höhe des Antikörpertiters einigermaßen zuverlässig auf die Schwere der fetalen Erkrankung hinweist. Dabei setzt er voraus, daß die Titerbestimmung immer im gleichen Labor durchgeführt wird. Demgegenüber äußern Fischer und Schellong (1974) in der anschließenden Diskussion ihre Bedenken: Auch bei optimalen Testbedingungen, z. B. im Ringversuch sei es nicht gelungen, mit einem standardisierten Coombstest streng korrelierte Ergebnisse zu erhalten.

Morley, Gibson und Eltringham (1977) finden, daß durch den Gebrauch des Autoanalysers, der die Ergebnisse in μg oder I. E. produziert, eine wesentliche Verbesserung der Genauigkeit und etwas bessere Voraussagen möglich sind.

Mit dem Titer wird die Menge der schädigenden Antikörper im mütterlichen Blut festgestellt. Die chemischen und biologischen Eigenschaften der verschiedenartigen Anti-D-Antikörper werden damit außer acht gelassen. Sie beeinflussen den Antikörperübertritt und die Antikörperwirkung. Diese Vorgänge wiederholen sich vielleicht in aufeinanderfolgenden Schwangerschaften in ähnlicher Weise. Deshalb ist eine belastende Anamnese - wie die vorangehende Geburt eines Hydrops fetalis - bedeutsam.

Der placentare Antikörperübergang

Brambell, Hemmings, Oakley und Porter (1960) und Hemmings und Brambell (1961) fanden, daß beim Kaninchen F_C -Fragmente der Immunglobuline fast genausogut durch den Dottersack in das fetale Gefäßsystem transportiert wurden wie das unveränderte Immunglobulin. Im Gegensatz dazu gelangte nur ein Bruchteil der F_{ab} -Fragmente hinüber. Man nimmt an, daß der IgG-Transport durch die menschliche Placenta ebenfalls eine Funktion des F_C -Fragments ist (siehe Table 1 in Stanworth and Stewart, 1976 und Abbildung 9).

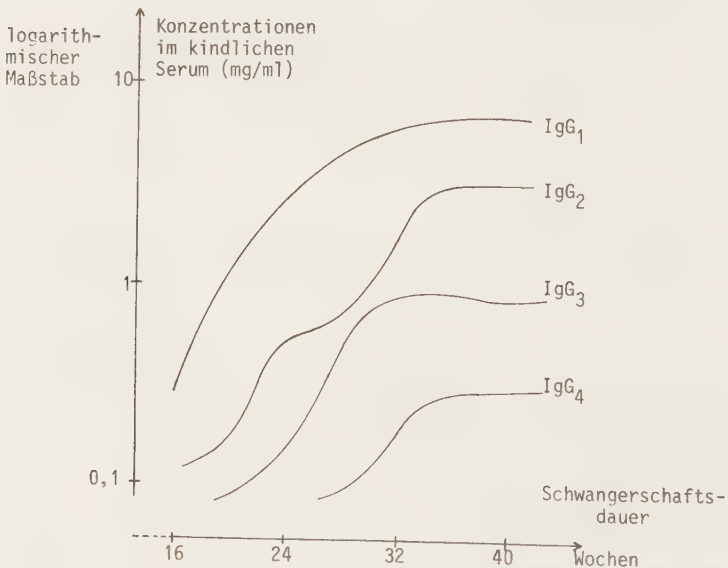


- Abbildung 9. Funktionsbereiche des IgG-Antikörpers (modifiziert nach Scheiffarth und Baenkler, 1975, S. 17)

Wood, Reynard, Krishnan und Racela (1978) führten Studien über die $IgG F_C$ -Rezeptoren in menschlichen Placenten durch. Nach ihren Arbeiten besitzen die $IgG F_C$ -Rezeptoren des Syncytiotrophoblasten eine hohe Affinität zu nativen IgG-Molekülen. Sie fanden die Rezeptoren im letzten Schwangerschaftsdrittel weniger häufig als in jüngeren Placenten. Diese immunhistologischen Ergebnisse lassen keinen beweisenden Schluß auf die Stärke der Antikörperpassage im Verlauf der Schwangerschaft zu. Die Antikörperwirkung ist demnach aber schon in frühen Schwangerschaftsabschnitten bedeutsam. Die Frage, ob das

Persistieren der Diffusionsplacenta durch einen frühzeitigen Antikörperübertritt hervorgerufen wird, kann mit den Daten dieses Materials nicht beantwortet werden.

Über die fetale Antikörperkonzentration gibt eine Arbeit von Chandra (1976) Auskunft. Danach steigt der Antikörpertiter im kindlichen Serum für alle IgG-Subklassen im Laufe der Schwangerschaft an, um am Ende ein Maximum zu erreichen. Diese Zunahme verläuft allerdings verschieden für die einzelnen Subklassen. IgG₁ besitzt im kindlichen Serum in der 18. Woche etwa 10 % der Konzentration, die am Schwangerschafts-ende erreicht wird, für IgG₄ findet sich der 10 %-Wert erst nach der 24. Woche (siehe Abbildung 10).



- Abbildung 10. Konzentrationen der verschiedenen IgG in Abhängigkeit von der Tragzeit. Halbschematische Darstellung nach einer Arbeit von Chandra (1976)

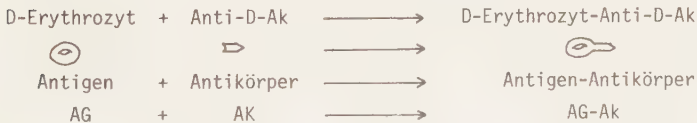
Die Menge der Anti-D-Anti-körper, die die Placenta passieren, wird somit bestimmt durch

die mütterliche Antikörperkonzentration,
den Funktionszustand der Placenta und
der Subklassenverteilung der mütterlichen Anti-D.

An diesem Material konnte der mütterliche Antikörpertiter und der Funktionszustand der Placenta studiert werden. Die Untersuchung der Subklassenverteilung der mütterlichen Anti-D-Antikörper erfordert den Einsatz immunologischer Verfahren und wurde hier nicht durchgeführt.

Die Antikörperanlagerung an die Erythrozyten

Bei der Rhesus-Erythroblastose werden kindliche Rhesus-positive Erythrozyten mit mütterlichen Anti-D-Antikörpern beladen. Für diesen Vorgang ist ein Teil des IgG-Moleküls verantwortlich, der auf der Seite des F_{ab} -Fragments liegt (Steenken et al., 1975). Die Reaktion



ist reversibel und folgt dem Massenwirkungsgesetz mit der Massenwirkungskonstanten K

$$K = \frac{c_{AG-Ak}}{c_{AG} \cdot c_{Ak}} .$$

Die Mittelwerte der Massenwirkungskonstanten variierten nach den Experimenten von Hughes-Jones (1967) bei 21 rhesus-negativen Schwangeren mit Anti-D-Antikörpern zwischen $1,4 \cdot 10^7$ l/mol und $1,20 \cdot 10^9$ l/mol. Der Autor verwendete bei seinen Versuchen die Testerythrozyten eines einzelnen Spenders. Die Affinität mütterlicher Antikörper für kindliche

Erythrozyten hängt somit u. a. von den chemischen Eigenschaften der Antikörper ab. Damit wird der fetale Erythrozytenabbau beeinflußt vom chemischen Aufbau des Antikörpers, insbesondere des F_{ab} -Fragments (siehe Abbildung 9).

Rochna und Hughes-Jones (1965) bestimmten die Anzahl der Antigenstellen auf Dd-Erythrozyten in der Größenordnung von 10000. Sie stellten aber eine gewisse Variationsbreite fest. Die Erythrozytenvorstufen haben nach Rearden und Masouredis (1977) eine geringere Anzahl an Antikörperbindungsstellen. Pronormoblasten tragen nur den vierten Teil an Haftstellen, der sich auf reifen Erythrozyten findet. Möglicherweise sind deshalb Erythroblasten bei der Rhesus-Erythroblastose vor einer Zerstörung besser geschützt als Erythrozyten.

Intrauterine Transfusionen

Durch intrauterine Bluttransfusionen in die fetale Bauchhöhle gelangen Erythrozyten auf bislang noch nicht geklärte Weise in den kindlichen Kreislauf. Aufschluß über diesen Vorgang geben Ultraschalluntersuchungen (vgl. Holländer, 1975): Der kindliche Bauchumfang, der bei Rhesus-Inkompatibilität schon erhöht ist, nimmt nach einer intrauterinen Transfusion rasch zu, um dann nach Tagen wieder zurückzugehen. Der Autor deutet dies als ein Einströmen von Flüssigkeit in die freie Bauchhöhle und anschließender Resorption von Flüssigkeit und Erythrozyten.

Die Rhesus-negativen Erythrozyten leben länger als die kindlichen Rhesus-positiven roten Blutkörperchen; die durch die intrauterine Transfusion gehobene fetale Hämoglobinkonzentration führt zu einer besseren Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und die überstürzte Blutbildung, die sich im Auftreten extramedullärer Herde ausdrückt, wird eingeschränkt.

Nach einer ausreichenden Therapie mit intrauterinen Transfusionen wird man erwarten, daß zur Geburt keine Erythroblasten mehr im kindlichen Kreislauf zirkulieren, insbesondere werden sie dann nicht mehr in den Placentagefäßen zu finden sein. Dieses Ziel wurde bei

den hier durchgesehenen Beispielen etwa zur Hälfte erreicht (siehe Tabelle 8).

Nach Fischer und Poschmann (1976) fällt der direkte Coombstest negativ aus, wenn mehr als 95 % des Nabelvenenblutes aus ORhesus-negativen Spendererythrozyten besteht. Hierfür fand sich in dieser Sammlung kein Beispiel.

Verschiedene Behandlungszentren sammelten in den letzten Jahren Erfahrungen mit intrauterinen Transfusionen. Fischer und Poschmann (1976) geben eine Zusammenstellung über die Erfolgsquoten bekannter Arbeitsgruppen. Demnach überlebten die Kinder, bei denen intrauterine Transfusionen durchgeführt wurden, in 50 bis 70 %.

Ein Grund, weshalb das Risiko für das Kind so hoch ist, läßt sich aus den dargestellten Beispielen ersehen. Außer des Systems der roten Blutkörperchen, das bei intra-uterinen Transfusionen therapiert wird, sind bei der Rhesus-Erythroblastose noch andere Organe wie etwa die Placenta schwer verändert.

Postnatale Beurteilung der Erkrankung

Fetale Entwicklung

Als Parameter für die fetale Reife wurde bei dieser Untersuchung die Scheitel-Fersenlänge ausgewählt und mit der Größe normaler Neugeborener verglichen. Es ergab sich keine Wachstumsretardierung der Feten dieses Materials. Gruenwald (1966) stellte Tragzeit-Längenkurven für verschiedene fetale Erkrankungen auf. Dieser Autor fand ebenfalls keine Einschränkung der kindlichen Größenentwicklung bei der Rhesus-Erythroblastose. Mittels Ultraschalluntersuchungen stellte Hollaender (1975) Wachstumskurven für den biparietalen Schädeldurchmesser auf. Zwischen der 23. und 41. Schwangerschaftswoche verlaufen die Kurven für normale und durch Rhesus-Erythroblastose geschädigte Kinder fast identisch. Dagegen ist der Bauchumfang bei Feten mit einer Rhesus-Erythroblastose im Vergleich zu einem Normalkollektiv nach Bestimmungen von Hollaender (1975) vergrößert.

Verschiedene Hormone steuern Wachstum und Ernährung der Frucht. Berle und Schultze-Mosgau (1974) fanden keine signifikant sich von normalen Schwangerschaften unterscheidenden Konzentrationen an HPL im mütterlichen Blut bei der Rhesus-Erythroblastose. Ein ähnliches Ergebnis hatten die Autoren 1969 für HCG erhalten. Der Fetus stellt der Placenta Vorstufen zur Östrogenproduktion bereit. Bei den meisten Schwangerschaften mit einem Morbus haemolyticus fetalis findet man im mütterlichen Plasma und im Urin normale oder sogar erhöhte Östriolwerte, die durch den bevorstehenden oder eingetretenen Fruchttod erhebliche Veränderungen erfahren (Schindler und Keller, 1973). Diagnostischen oder prognostischen Wert kann bisher keinem Hormon zugesprochen werden.

Lediglich für die Erfolgskontrolle nach intrauterinen Transfusionen hat sich die Urinöstriolbestimmung als brauchbar erwiesen (vgl. hierzu die Literaturzusammenstellung bei Schindler und Keller, 1973).

Gewicht und geometrische Daten der Placenta

Boyd und Hamilton (1970) und Hrabetz (1973) untersuchten die Abhängigkeit zwischen Placentagewicht und Tragzeit. Nach Hrabetz (1973) verläuft der Anstieg der mittleren Placentagewichte bis zur 38. Schwangerschaftswoche ausgeprägt und nahezu linear und nimmt dann bis zur 42. Woche nur noch geringfügig bis auf 600 g zu. Für dieses Material von Rhesus-Placenten stellten sich in Abbildung 4 Placentagewicht und Tragzeit nahezu als eine Punktwolke dar.

Die Gewichtszunahme der Rhesus-Placenta gegenüber der Norm ist in der Literatur schon mehrfach beschrieben worden. Busch und Vogel (1972) bestimmten die mittleren Gewichte ihrer Rhesus-Placenten in Abhängigkeit von der Tragzeit und fanden, daß die Schwere der Rhesus-Erythroblastose mit dem Placentagewicht parallel geht. Eine so weitgehende Aussage wird hier nicht gemacht (siehe Seite 45).

Der Quotient $\frac{\text{Placentagewicht}}{\text{Kindsgewicht}}$ ist beim Morbus haemolyticus neonatorum nach Busch und Vogel (1972) erhöht. Hieraus schließen die Autoren, daß die vermehrte Placentamasse nicht nur durch Ödemeinlagerung, sondern auch durch ein echtes Überwachstum des Austauschorgans bedingt ist.

Werner, Göbel, Kramartz, Werners und Haering (1973) bestimmten den Korrelationskoeffizienten r zwischen

$$Q = \frac{\text{Geburtsgewicht}}{\text{Scheitel-Fersen-Länge}} \quad \text{und} \quad P = \text{Placentagewicht}.$$

Für Kinder, die an einem Morbus haemolyticus neonatorum erkrankt sind, ist der Korrelationskoeffizient r höher als für ein Kollektiv reifer Neugeborener. Dieses Ergebnis läßt sich nach Ansicht der Autoren als verminderte Reservekapazität der Rhesus-Placenta interpretieren.

Becker (1977) mißt der Haftfläche eine größere Bedeutung als dem Gewicht der Placenta bei. Eine ausgedehnte Placenta überdeckt nämlich mehr uterine Spiralarterien als ein Organ mit geringer Oberfläche. Prof. Koller, Mainz, bestimmte an einem Material¹⁾ mit etwa 10000 Fällen die mittlere Haftfläche im frischen Zustand zu 345 cm². Über die Größe fixierter Placenten liegen mir keine Angaben aus der Literatur vor.

Mittels Ultraschall läßt sich in der Schwangerschaft die Placentadicke bestimmen. Hollaender (1975) findet eine Verdickung der Placenta als das erste mittels Ultraschall nachweisbare Symptom des Morbus haemolyticus fetalis. Nach seinen Erfahrungen geht die Verdickung des Austauschorgans dem generalisierten Hydrops des Kindes voraus.

Die Dicke der fixierten Placenta und der im Ultraschall gemessene Wert hängen nur lose zusammen. Der Mittelwert beträgt nach Hollaender (1975) bei gesunden oder leicht erkrankten Feten 4,80 cm, bei schwer erkrankten Kindern 6,51 cm im Ultraschallbild. Im fixierten Zustand überschritt dagegen bei diesem Material keine Placenta 4,5 cm. Die Ultraschalluntersuchung legt die Dicke der Placenta im Funktionszustand des Organs fest. Es scheint klar, damit auch weitergehende Aussagen machen zu können als mit der Dickenmessung der fixierten Placenta.

¹⁾ es handelt sich um die Prospektive Untersuchungsreihe Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Placentamorphologie

Auf den Zusammenhang zwischen der Schwere der kindlichen Erkrankung und den Reifungsstörungen der Placenta wurde von mehreren Autoren hingewiesen. Einen geschichtlichen Überblick über die bis 1972 erschienenen Arbeiten geben Busch und Vogel (1972). Sie stellten fest, daß die stärksten Zottendifferenzierungsstörungen bei den schweren Erkrankungen zu finden sind. Zu den gleichen Ergebnissen kommen Werner, Göbel, Kramartz, Werners und Haering (1973) und Hölzl, Lüthje und Dietrich (1975). In diesen Arbeiten wurden die Reifestörungen nach dem elfteiligen Schema von Kloos und Vogel (1968) klassifiziert.

Diesem Weg wurde hier nicht gefolgt. Um möglichst genau den Funktionszustand der Placenta festzulegen, untersuchte Prof. Becker, inwieweit in den Placenten die langen embryonalen Diffusionswege noch erhalten und die Austauschflächen durch fehlende präpartale Zottenverkleinerungen noch nicht vergrößert sind. Dies führte zu den Begriffen Diffusionsplacenta, Übergangsplacenta und reife Placenta.

Der Schwere der Differenzierungsstörungen entsprechend, kann es bei der Rhesus-Erythroblastose unter der Geburt (pathologische Oszillations- und Decelerationstypen im Cardiotokogramm, vgl. Haering, van der Crabben und Dohmen, 1973) oder während der Schwangerschaft (Absterben der Frucht) zur Placentainsuffizienz kommen. Es besteht ein Mißverhältnis zwischen den Anforderungen an das Organ und dem Angebot an Austauschmöglichkeiten (zum Begriff Placentainsuffizienz vgl. Becker, 1977). Lange Diffusionsstrecken behindern den Stoffdurchtritt. Die geringe Vaskularisierung erschwert den Abtransport. Bender (1974) liefert hierzu morphometrische Daten: Im Mittel war bei den 14 Rhesus-Placenten, die er untersuchte, die Oberfläche der Austauschmembranen um 60 %, das intravillöse Blutvolumen um 70 % gegenüber acht reifen Placenten vermindert, obwohl die Oberflächen der Resorptionszotten nahezu gleich waren.

Über die Pathogenese der Placentaveränderungen bei der Rhesus-Erythroblastose gibt es unterschiedliche Hypothesen. "Es ist eine offene Frage, ob die Schädigung der Placenta (bei der Rhesus-Erythroblastose, Anmerkung) durch die fetale Anämie oder infolge einer Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen placentaständigen Rhesus-Antigenen und den mütterlichen Antikörpern auftritt." (Werner, Göbel, Kramartz, Werners und Haering, 1973, S. 784). Unbewiesen ist bisher eine direkte Einwirkung mütterlicher Antikörper auf das Trophoblastgewebe (vgl. auch Diskussion S. 60). Hb-Wert und placentare Veränderungen hängen hier zwar eng zusammen (vgl. Tabelle 19). Dies beweist jedoch nicht, daß die fetale Anämie Ursache des Reifungsarrests ist.

Nach Crawford (1959) ist der Stimulus für das Placentawachstum bei der Rhesus-Erythroblastose schon in der Frühschwangerschaft wirksam. Besonders bei einer Dickenzunahme des Austauschorgans kann es dann zu einem Sauerstoffmangel der placentaren Zellen kommen. In vitro Versuche von Fox (1970) zeigen eine syncytiale Degeneration und eine Zunahme an Trophoblastzellen in Organkulturen unter hypoxischen Bedingungen.

Hämolytische Neugeborenenenerkrankungen sind, bedingt durch die erfolgreiche Prophylaxe, erfreulicherweise selten geworden (siehe Tabelle 22). Der Schleier, der über der Pathogenese der Rhesus-Erythroblastose liegt, ist bisher jedoch ungelüftet geblieben.

Anhang 1. Anwendung des Wilcoxonschen Rangtests zum Prüfen, ob die Titerstufenänderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anti-D-Bestimmungen den Mittelwert Null besitzen

Es wird die Hypothese geprüft, ob die Stufenänderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen den Mittelwert Null besitzen. Getestet wird zweiseitig mit dem Wilcoxonschen Rangtest. Legt man das Signifikanzniveau auf $\alpha=1\%$ fest, dann fällt der Prüfquotient in den kritischen Bereich (er würde es sogar noch bei 1 o/oo tun). Man wird also die Nullhypothese verwerfen.

Titeränderung in Stufen zwischen zwei aufeinander- folgenden Titer- messungen	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Anzahl	1	1	2	7	20	20	10	2	4

- Tabelle 19. Häufigkeit des Auftretens von Titeränderungen zwischen zwei Bestimmungen (verkürzte Wiedergabe der Tabelle 4).

Die Elemente der Grundgesamtheit werden charakterisiert durch Paare von Antikörpertiterstufen (n, m) , die in einer unter regelmäßiger klinischer Kontrolle stehenden Rhesus-Schwangerschaft mit nicht selten auftretender schwerer Gefährdung des Feten aufeinanderfolgend bestimmt werden. (n, m) bedeutet: Bei einer Bestimmung wird $1:2^n$ festgestellt, bei der darauffolgenden $1:2^m$. (n, m) wird auch als Block bezeichnet.

Die Elemente der Stichprobe bestehen aus den Blöcken aufeinanderfolgender Anti-D-Stufen, die sich aus den Schwangerschaften der Klassen 1 bis 4 ergeben.

Die Zufallsvariable X ordnet jedem Block (n, m) die Zahl $m-n$ zu. X nimmt ganze positive oder negative Werte an.

Nullhypothese H_0 : Mittelwert der Zufallsvariablen

$$\bar{X} = 0.$$

Alternativhypothese H_1 : $\bar{X} \neq 0.$

Angewendet wird der Wilcoxon'sche Rangtest (siehe Wilcoxon, 1945). In Tabelle 20 sind die mittleren Ränge und die Rangsummen für die einzelnen Titerstufen berechnet.

Werte von X	-1	+1	-2	+2	-3	+3	-4	+4
Anzahl	7	20	2	10	1	2	1	4
Betrag von X	1	1	2	2	3	3	4	4
Vorzeichen	-	+	-	+	-	+	-	+
mittlerer Rang	14	14	33,5	33,5	41	41	45	45
Rangsumme	98	280	67	335	41	82	45	180

- Tabelle 20. Funktionen der Zufallsvariablen X (Erklärung im Text)

Anzahl der Elemente der Stichprobe $n = 47$.

Summe aller Rangsummen mit negativen Vorzeichen

$$T_- = 98 + 67 + 41 + 45 = 251.$$

Unter der Bedingung, daß die Nullhypothese gültig ist, erhält man für den Erwartungswert von T_-

$$E(T_-) = \frac{(n+1) \cdot n}{4} = 564.$$

Die Varianz $\sigma^2_{T_-}$ von T_- berechnet sich zu

$$\sigma^2_{T_-} = n \cdot \frac{E(T_-)}{3} = 8836.$$

Dann ist

$$\sigma_{T_-} = 94.$$

Nach den Geigy-Tabellen (Documenta Geigy, 1960) ist der Prüfquotient

$$\frac{T_- - E(T_-)}{\sigma_{T_-}}$$

für $n > 25$ annähernd normalverteilt. In diesem Fall ist

$$\frac{T_- - \varepsilon(T_-)}{\hat{\sigma}_{T_-}} \approx 3,33.$$

Beim zweiseitigen Test suchen wir dann die Fläche

$$F = 2 \int_{-\infty}^{-3,33} \varphi(x) dx,$$

wobei
die Normalverteilung darstellt.

Aus Abramowitz, Stegun (1965) entnimmt man, daß
F zwischen 0,0008 und 0,0010
liegt.

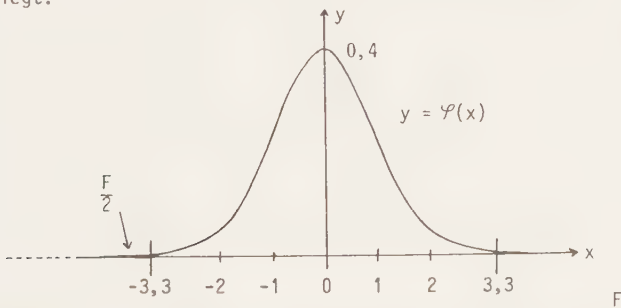


Abbildung 10. Darstellung der Normalverteilung $y = \varphi(x)$. $\frac{F}{2}$ ist die Maßzahl der Fläche zwischen x-Achse, der Geraden $x = -3,3$ und $y = \varphi(x)$.

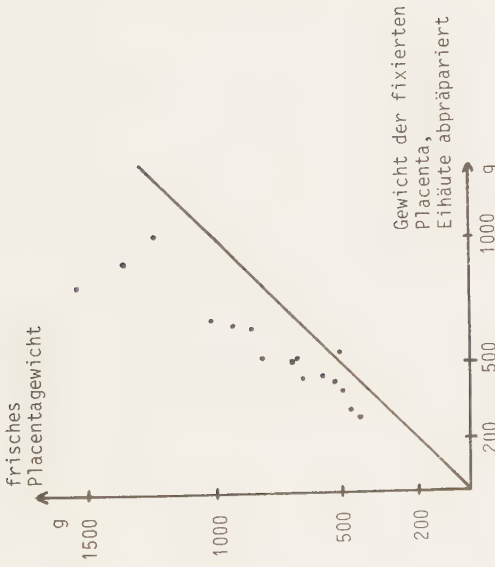
Anhang 2. Vergleich frischer und fixierter Placentagewichte bei Rhesus-Inkompatibilität

Die frische Nachgeburt wurde in der Klinik gewogen. Damit vergleiche ich die Gewichte der fixierten Placenten nach Abpräparation der Eihäute.

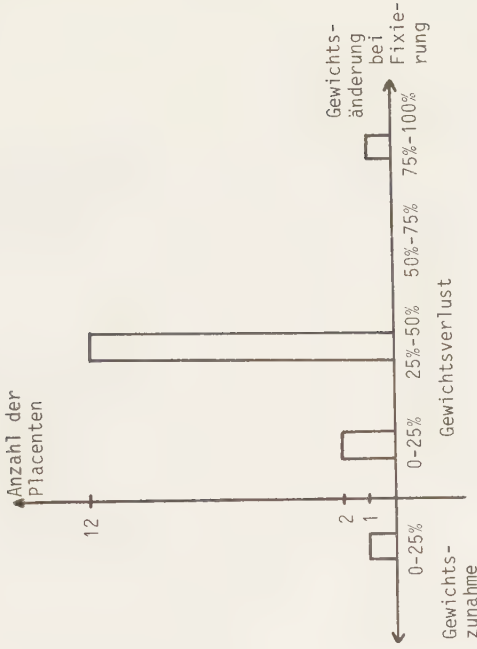
In etwa 3/4 der Fälle liegt das Frischgewicht 25 bis 50 % über dem fixierten Gewicht. Nur eine der 17 Placenten wog im frischen Zustand mehr (siehe Abbildung 11).

Nummer	frisches Placenta- gewicht G_1 g	fixiertes Placenta- gewicht G_2 g	$G_1 - G_2$ g	Verlust in Prozent bezogen auf G_2
BN				
4109	1010	690	320	46,4
4154	510	540	-30	-5,5
4166	670	530	140	26,4
4513	1235	1020	215	21,1
4532	500	400	100	25,0
4694	460	330	130	39,4
4963	430	295	135	45,8
5039	650	450	200	44,4
PJ				
6278	580	460	120	26,1
7458	800	530	270	50,9
7909	1530	820	710	86,6
8475	690	515	175	34,0
9154	850	650	200	30,8
10191	520	440	80	18,1
GP				
168	420	330	90	27,3
312	925	660	265	40,2
316	1350	910	440	48,4

- Tabelle 21. Vergleich frischer und fixierter Placentagewichte bei Rhesus-Inkompatibilität.



- Abbildung 11. Diagramm zur Darstellung von frischem und fixiertem Placentagewicht bei 17 Rh-Placenten



- Abbildung 12. Häufigkeitsverteilung der Gewichtsänderung durch Fixierung bei 17 Rh-Placenten. Die Gewichtsänderung bezieht sich auf das fixierte Gewicht.

Anhang 3. Zusammenstellungen aus der Literatur

Das Material, das hier untersucht wurde, stellt eine Auswahl schwerer Beispiele für die Rhesus-Erythroblastose dar. Die gewonnenen Daten sind keine zufällig gezogenen Stichproben und damit nicht repräsentativ für die Erkrankung. Zur Ergänzung werden einige Zusammenstellungen aus der Literatur angegeben.

Über die Häufigkeit hämolytischer Neugeborenenenerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland gibt die Tabelle 22 Auskunft. Der Prozentsatz an Rh-Schwangerschaften (Vater Rhesus-positiv, Mutter Rhesus-negativ), der zur Sensibilisierung der Mutter führt, ist in Tabelle 23 zusammengestellt. Martius (1974) S. 183 zitiert eine Arbeit von Kelsall und Mitarbeitern, die die Überlebenschancen der an Rhesus-Erythroblastose erkrankten Kinder abhängig vom Antikörpertiter im mütterlichen Serum wiedergibt (siehe Tabelle 24).

Säuglingssterbefälle an hämolytischen Neu- geborenenenerkrankungen		im Alter von				insge- samt	Geburts- jahr
		unter 24 h	24 h bis 7d	7d bis 28d	28d bis 1a		
	1955					528	1955
	1960					457	1960
Gesamtzahl in	1965					368	1965
der Bundes-	1970					302	1970
republik	1973	94	48	16	4	162	1973
Deutschland	1974	62	42	15	2	121	1974
	1977					59	1977
auf 100000	1973	14,8	7,6	2,5	0,6	25,5	
Lebendgeborene	1974	9,9	6,7	2,4	0,3	19,3	

- Tabelle 22. Säuglingssterbefälle durch hämolytische Erkrankungen des Neugeborenen in der Bundesrepublik Deutschland. 1955 ohne das Saarland. Quelle: Daten des Gesundheitswesens - Ausgabe 1977 - herausgegeben vom Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit

	unbehandelt	postpartale Anti-D-Prophylaxe
Rhesusnegative Frauen, die innerhalb 6 Monaten nach der ersten Rhesus- Schwangerschaft Anti- körper entwickelten	5,2 % (6908)	0,21 % (25750)
Rhesusnegative Frauen, bei denen innerhalb 6 Monaten nach einer Rhe- sus-Schwangerschaft kei- ne Antikörper festge- stellt werden konnten, die in der nächsten Rhe- sus-Schwangerschaft Anti- körper entwickelten	11,5 % (744)	1,3 % (792)
Rhesusnegative Frauen, die in der ersten Rhesus- Schwangerschaft Antikör- per entwickelten	zwischen 0,35 und 1,9 % je nach Autor	--

- Tabelle 23. Antikörperentwicklung durch eine Rhesus-Schwangerschaft. Werte zusammengestellt von Zipursky (1977) nach mehreren Autoren. In Klammern die Fallzahl.

Titerhöhe	Überlebenschance des Kindes
unter 1:128	mehr als 97 %
zwischen 1:256 und 1:1024	79 %
über 1:1024	weniger als 35 %

- Tabelle 24. Höhe des mütterlichen Antikörpertiters und Überlebenschance des Kindes bei Rhesus-Konstellation (Kind rhesuspositiv, Mutter rhesusnegativ) aus Martius (1974) S. 183 zitiert nach einer Arbeit von Kelsall und Mitarbeitern.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Rhesus-Erythroblastose ist eine Erkrankung des Feten und der Placenta. Antikörpertiterverlauf und Anamnese weisen auf die Gefährdung der Fruchtanlage hin. Therapeutische Entscheidungen (intrauterine Transfusionen, vorzeitige Entbindung) werden auf Grund des Amniocenteseergebnisses getroffen.

Das untersuchte Material stellt eine Auswahl meist schwerer Krankheitsverläufe dar. Anti-D-Bestimmungen im mütterlichen Blut zeigten Titerveränderungen während der Schwangerschaft. Häufig fand sich ein steigender Anti-D-Titer.

Die fetale Größenentwicklung ist bei der Rhesus-Erythroblastose nicht beeinträchtigt. Bei einer Schwangerschaftsdauer unter 31 Wochen, einem Gewicht der fixierten Placenta über 800 g oder einer Haftfläche über 430 cm² kamen die Kinder tot zur Welt oder verstarben postpartal. Im Ultraschallbild läßt sich aus der Zunahme der Placentadicke auf eine Wassereinlagerung schließen. Der Dicke der fixierten Placenta kommt diese Bedeutung nicht zu.

Aus dem mikroskopischen Bild der Placenta wird auf ihre Ernährungsleistung geschlossen. Ödembildung, Schädigung des kindlichen Blutapparates und Funktionsprinzip der Placenta hängen zusammen.

Die typische Rh-Placenta bleibt auf einem embryonalen Stadium stehen. Vorstellungen über den Antikörperübertritt von der Mutter auf das Kind und die Wirkung der Antikörper auf die Fruchtanlage werden besprochen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abramowitz, M., I. A. Stegun: Handbook of Mathematical Functions, New York, 1965, pp. 931, 972
- Baszo, J., A. Gyongossy: Experimentelle Untersuchungen über den Rhesus-Antigen-Gehalt der Placenta. Zbl. Gynäk. 81 (1959) 1507-1513
- Becker, V.: Funktionelle Morphologie der Placenta, Arch. Gynäk. 198 (1963) 3-27
- Becker, V.: Pathologie der Plazenta. Spezielle pathologische und diagnostische Probleme. In: H. J. Födisch: Neue Erkenntnisse über die Orthologie und Pathologie der Plazenta. Stuttgart 1977, 26-44
- Becker, V., U. Bleyl: Placentarzotte bei Schwangerschaftstoxikose und fetaler Erythroblastose im fluoreszenzmikroskopischen Bilde. Virch. Arch. Path. Anat. 334 (1961) 516-527
- Bender, H. G.: Placenta-Insuffizienz. Arch. Gynäk. 216 (1974) 289-300
- Berle, P., H. Schultze-Mosgau: Chorales Gonadotropin im mütterlichen und fetalen Blut und im Fruchtwasser bei Rhesus-Inkompatibilität. Arch. Gynäk. 207 (1969) 460-469
- Berle, P., H. Schultze-Mosgau: Das Verhalten des placentaren Laktogens im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser bei Rhesus-Inkompatibilität. Arch. Gynäk. 216 (1974) 281-287
- Betke, K., K. Nierhaus: Fetales Hämoglobin und fetale Erythrozyten im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und unter der Geburt. Münch. Med. Wschr. 110 (1968) 509-516
- Bickenbach, W., F. Kivel: Mikroskopische Untersuchungen an Erythroblastose-Placenten. Arch. Gynäk. 177 (1950) 559-567
- Bohn, H.: Die Antigene der menschlichen Placenta. Klin. Wschr. 53 (1975) 547-554
- Boyd, J. D., W. J. Hamilton: The Human Placenta. Hefter and Sons, Cambridge 1970
- Brambell, F. W. R.: The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins, The Lancet ii (1966) 1087-1093
- Brambell, F. W. R., W. A. Hemmings, C. L. Oakley, R. R. Porter: The relative transmission of the fractions of papain hydrolysed homologous γ -globulin from the uterine cavity to the foetal circulation in the rabbit. Proc. Roy. Soc. Biol. 151 (1960) 478-482

- Busch, W., M. Vogel: Die Placenta beim Morbus haemolyticus neonatorum
Z. Geburtsh. u. Perinat. 176 (1972) 17-28
- Chandra R. K.: Levels of IgG subclasses, IgA, IgM and tetanus anti-
toxin in paired maternal and foetal sera: findings in healthy
pregnancy and placental insufficiency. In: W. A. Hemmings (Hsg.):
Maternofoetal transmission of immunoglobulins. Cambridge 1976,
91-111
- Crawford, J. M.: A study of human placental growth with observations
on the placenta in erythroblastosis foetalis. J. Obstet. Gynec.
Brit. Empire 66 (1959) 885-896
- Daten des Gesundheitswesens - Ausgabe 1977 - Herausgeber: Der Bundes-
minister für Jugend, Familie und Gesundheit
- Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. 6. Auflage, Basel 1960
- Douglas, G. W., L. Thomas, M. Carr, N. M. Cullen, R. Morris:
Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. Amer.
J. Obstet. Gynec. 78 (1959) 960-973
- Fischer, K., A. Poschmann: Morbus haemolyticus neonatorum (fetalis).
Immunität und Infektion 4 (1976) 249-260
- Fischer, K., A. Poschmann, H. Schutze-Mosgau: Erfahrungen bei 150
pränatalen Bluttransfusionen. In: 4. Kongreß über Perinatale
Medizin. Band III, Stuttgart 1972, 86-95
- Folkard, E. J., J. C. Ellory, N. C. Hughes-Jones: A molecular size
determination of Rh (D) antigen by radiation inactivation.
Immunochemistry 14 (1977) 529-531
- Fischer K., G. Schellong: Bei welchen Antikörperbefunden ist eine
Amniocentese zur Fruchtwasseranalyse indiziert? In: 6. Kongreß
über Perinatale Medizin, Band V, Stuttgart 1974, 252 ff., her-
ausgegeben von J. W. Dudenhausen und E. Saling. (Diskussion)
- Fox H.: Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. Amer.
J. Obstet. Gynec. 107 (1970) 1058-1064
- Gruenwald, P.: Growth of the human fetus. Amer. J. Obstet. Gynec. 94
(1966) 1112-1132

- Haering, M., H. van der Crabben, M. Dohmen: Ergebnisse der Kardiokographie bei Rhesus-Inkompatibilität. Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 33-38
- Harnack, G. A. v.: Allgemeine Wachstumsphysiologie. In: H. H. Wiesener: Entwicklungsphysiologie des Kindes. Berlin 1964, 1-37
- Hemmings, W. A., F. W. R. Brambell: Protein transfer across the foetal membranes. Brit. med. Bull. 17 (1961) 96-101
- Hölzl, M., D. Lühje, H. Dietrich: Plazentaveränderungen bei Rhesus-Inkompatibilität unter besonderer Berücksichtigung von Zottenreifungsstörungen. Zbl. Gynäk. 97 (1975) 859-870
- Hoffbauer H.: Bei welchen Antikörperbefunden ist eine Amniocentese zur Fruchtwasseranalyse indiziert? In: 6. Kongreß über Perinatale Medizin. Band V, Stuttgart 1974 252-256, herausgegeben von J. W. Dudenhausen und E. Salling, (Vortrag)
- Hollaender, H.-J.: Die Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft. München 1975
- Hosemann, H.: Normale und abnorme Schwangerschaftsdauer, In: L. Seitz, A. I. Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. 2. Auflage, Band VII, 1. Teil, 1952, 828-867
- Hughes-Jones, N. C.: The estimation of the concentration and equilibrium constant of anti-D. Immunology 12 (1967) 565-571
- Hrabetz, E.: Der Einfluß von Geschlecht, Parität und anderen relevanten Faktoren auf die intrauterine somatische Entwicklung. Dissertation. München 1973
- Humphrey J. H., R. G. White: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Deutsche Übersetzung vom Max-Planck-Institut für Mikrobiologie, Freiburg. Herausgeber: E. Macher. 2. Auflage Thieme, Stuttgart 1972
- Jakobowitz, R., L. Williams, F. Silberman: Immunization of Rh-negative volunteers by repeated injections of very small amounts of Rh positive blood. Vox Sang. 23 (1972) 376-
- Kleihauer, E., H. Braun, K. Betke: Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutaussstriches. Klinische Wschr. 35 (1957) 637-638

Kloos, K., M. Vogel: Pathologie der Perinatalperiode. Thieme, Stuttgart 1974

Krebs, D., F. Kohler, F. Lehmann, M. Marschner: Gewinnung von spezifischen Placentaantigenen. Arch. Gynäkol. 214 (1973) 397-398

Kyank, H., K.-H. Sommer, R. Schwarz: Lehrbuch der Geburtshilfe. 2. Auflage, Thieme Leipzig 1976

Landsteiner, K., A. S. Wiener: An agglutinable factor in human blood recognizable by immune sera for Rhesus blood. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 43 (1940) 223

Liley, A. W.: Errors in the assessment of hemolytic disease from amniotic fluid. Am. J. Obst. Gynec. 86 (1963) 485-494

Martius, G.: Die Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum. Thieme, Stuttgart 1956

Martius, G.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart, 1974, 8. Auflage

Morley, G., M. Gibson, D. Eltringham: Use of discriminant analysis in relating maternal anti-D levels to the severity of haemolytic disease of the newborn. Vox Sang. 32 (1977) 90-98

Rautmann, H.: Über Blutbildung bei fötaler allgemeiner Wassersucht. Beitr. path. Anat. 54 (1912) 332-349

Rearden, A., S. P. Masouredis: Blood group D antigen content of nucleated red cell precursors. Blood 50 (1977) 981-986

Rochna, E., N. C. Hughes-Jones: The use of purified ¹²⁵I-labelled anti- γ globulin in the determination of the number of D antigen sites on red cells of different phenotypes. Vox Sang. 10 (1965) 675-686

Scheiffarth, F., H. W. Baenkler: Klinische Immunologie. Fischer, Stuttgart 1975, 17

Schellong, G., G. Sandmann, K. Fischer, A. Poschmann: Hämolytische Neugeborenenkrankungen durch Blutfaktoren-Unverträglichkeiten außerhalb der Rh(D)- und ABO-Inkompatibilität. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 1591

- Schindler, A. E., E. Keller: Grundlagen des Steroidstoffwechsels bei Schwangerschaften mit Rhesus-Inkompatibilität (Übersicht). Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 305-314
- Schmorl, G.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperal Eklampsie. Leipzig 1893
- Schneider, J.: Immunologische Überlegungen zur Plazentation des Menschen. Fortschritte der Medizin 92 (1974) 1016-1020, 1105-1108
- Stanworth, D. R., G. A. Stewart: Biological activities located within the F₁ Region of immunoglobulins. In: W. A. Hemmings (Hsg.): Maternofoetal transmission of immunoglobulins, Cambridge 1976, 7
- Steenken, Ch., P. Börner, P. Mariss, K. Heide, V. Marks, I. Schedel, H. Deicher: Elimination rhesus-(D)-inkompatibler Erythrozyten durch (F_{ab})₂G-Anti-D. Z. Immun.-Forschung 150 (1975) 283-299
- Werner, Ch., U. Göbel, N. Kramartz, P. H. Werners, M. Haering: Plazentareifungsstörungen und Schweregrad des Morbus haemolyticus neonatorum. Geburtsh. und Frauenheilk. 33 (1973) 776-785
- Wiener, A.S.: A new test (blocking test for the sensitization. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 56 (1944) 173-176
- Wilcoxon, F.: Individual comparison by ranking methods. Biometrics 1 (1945) 80-83
- Wood, G., J. Reynard, E. Krishnan, L. Racela: Immunobiology of the Human Placenta. Cellular Immunology 35 (1978) 191-216
- Zipursky A.: Hemolytic disease of the newborn. In Nathan, D. G., F. A. Oski (Hsg.) Hematology of infancy and childhood. Philadelphia 1974
- Zipursky, A.: Rh hemolytic disease of the newborn - the disease eradicated by immunology. Clinical Obstetrics and Gynecology, New York 20 (1977) 759-772

LEBENS LAUF
von Karl Zahn
aus Bechhofen

Ich bin am 3. Oktober 1947 in Bechhofen in Mittelfranken geboren. Nach meiner Schulzeit - fünf Jahre Volksschule in Bechhofen, neun Jahre Gymnasium in Ansbach - studierte ich Mathematik und Physik in Erlangen und Regensburg. 1973 schloß ich das Studium mit der wissenschaftlichen Prüfung für das Lehramt an den Gymnasien ab.

Die Vorklinik verbrachte ich 1974 und 75 in Regensburg. Zu den klinischen Semestern kam ich nach Erlangen. Im Praktischen Jahr sammelte ich Erfahrungen in Innerer Medizin und Chirurgie in Bamberg. Mit dem Wahlfach, Neurologie, beschäftigte ich mich am Kopfklinikum Erlangen. 1980 legte ich den letzten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

